

85. R. Stoermer und H. J. Steinbeck: Zur Kenntnis der Hexahydro-phthalsäure¹⁾.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Rostock.]

(Eingegangen am 25. Januar 1932.)

Vor einigen Jahren haben Stoermer und Lachmann²⁾ bei der Untersuchung der sterischen Konfiguration der β -Truxinsäure darauf hingewiesen, daß aus der Unspaltbarkeit einer für eine *meso*-Form gehaltenen Säure noch kein sicherer Schluß auf ihre wahre Natur als *meso*-Form gezogen werden könne, obwohl solche negativen Erledigungen eines Problems von vielen als eine in gewissem Sinne positive Lösung angesehen werden, es aber andererseits auch genug Fälle gegeben hat, in denen eine Spaltung eines unzweifelhaft spaltbaren Körpers lange Zeit nicht gelungen war. Da also mißlungene Spaltungsversuche, selbst wenn sie mit großem Zeit- und Material-Aufwand durchgeführt werden, nicht völlig beweiskräftig sind, so wurde ein Weg angedeutet, auf dem ein solcher indirekter Beweis zu einem direkten gestaltet werden könne, wenn man etwa in einer innerlich kompensierten zweibasischen Säure, wie der β -Truxinsäure, die eine Carboxylgruppe in bestimmter Weise verändert, z. B. verestert, die nunmehr racemisch gewordene Verbindung spaltet und aus dem optisch aktiven Halbester durch Weiterveresterung oder vollständige Verseifung eine wieder inaktive Verbindung zurückerhält.

Diese bei der β -Truxinsäure in etwas veränderter Form durchgeführte Methode hatte zum Ziele geführt, aber da sie noch einige Lücken aufwies, haben wir das Verfahren an einem einfacheren bekannten Falle zu prüfen unternommen und dafür die *cis*-Hexahydro-phthalsäure benutzt, deren *trans*-Form bekanntlich schon von Werner und Conrad³⁾ in ihre optischen Antipoden zerlegt war. Diese Forscher haben auch bereits mitgeteilt, daß die *cis*-Säure trotz vieler Versuche nicht gespalten werden konnte, haben diesen Beweis also auch nur indirekt geführt; wir haben, in Anlehnung an frühere Spaltungen bei den Truxillanilidsäuren, für unser Vorhaben die Halbanilide der Hexahydro-phthalsäure dargestellt und das der *cis*-Form mit Erfolg der Spaltung unterworfen⁴⁾.

Als *meso*-Formen, die sich aus der optisch aktiv erhaltenen *cis*-Hexahydro-phthalanilidsäure etwa wieder gewinnen ließen, kamen in Betracht einmal das *cis*-Dianilid, dann die *cis*-Hexahydro-phthalsäure selbst und schließlich das *cis*-Phenylimid. Das *cis*-Dianilid war schon aus der racemischen Anilidsäure nicht direkt gewinnbar gewesen, sondern nur aus dem *cis*-Hexahydro-phthalsäurechlorid; es fiel für die optisch aktive Form also fort. Die Verseifung der Anilidgruppe in dem Halbanilid ohne gleichzeitige Umlagerung zur *trans*-Form begegnete ähnlich wie in der Reihe der Truxillanilidsäuren erheblichen Schwierigkeiten, und so kam nur das *cis*-Phenylimid in Frage, das wegen seines vollkommen symmetrischen Baues ebenfalls eine *meso*-Form darstellen mußte. Bei der außerordentlich leichten Racemisierbarkeit der optisch aktiven Anilidsäure ergab sich aber die Notwendigkeit, einen Weg zu finden, der die Gewähr leistete, daß dies *cis*-Phenyl-

¹⁾ Näheres vergl. d. Dissertat. H. J. Steinbeck, Rostock 1928.²⁾ B. 59, 642 [1926].³⁾ B. 82, 3048 [1899].⁴⁾ Vavon und Peignier haben in ähnlicher Weise einige Zeit später (C. 1929, II 563) den Halbester und das Halbamid der *cis*-Hexahydro-säure in ihre Antipoden zerlegt.

imid aus noch optisch aktiver und nicht vorher racemisierter Anilidsäure entstanden war. Dies wurde erreicht durch vorsichtige partielle Phenylimid-Bildung mittels Acetylchlorids, wobei nachgewiesen wurde, daß die noch nicht anhydrierte Anilidsäure ihre optische Aktivität unverändert beibehalten hatte. Das so erhaltene *cis*-Phenylimid erwies sich, wie erwartet, als optisch völlig inaktiv und unterschied sich in nichts von dem vorher aus racemischer Anilidsäure erhaltenen.

Die Versuche zur Spaltung der *cis*-Hexahydro-anilidsäure, Schmp. 172–173°, in ihre optischen Antipoden mit Hilfe von Chinin, Cinchonin, Brucin, Strychnin und Morphin verliefen in verschiedenen Lösungsmitteln zunächst ergebnislos. Erst als nach dem Vorgange von Riiber⁵⁾ Methylal und später von uns Dioxan als Lösungsmittel benutzt wurde, konnte unter Verwendung von Cinchonin die Zerlegung herbeigeführt werden. Die aus dem schwer löslichen Cinchoninsalz gewonnene rechtsdrehende Anilidsäure wird schon durch Wärme sehr rasch racemisiert, und der Schmelzpunkt war der der Racemsäure (172–173°). Wenn gleiche Schmelzpunkte bei optisch aktiven Verbindungen und ihren Racemkörpern auch vorkommen⁶⁾, so konnte doch gezeigt werden, daß hier allein eine Racemisierung durch Wärme die Ursache der Schmelzpunkts-Gleichheit war, denn eine Probe der aktiven Säure, in ein auf 142° vorgewärmtes Bad getaucht, schmolz, um gleich darauf wieder zu erstarren und erneut beim Schmelzpunkt der Racemsäure zu schmelzen. Ein niedrigerer Schmp. als 142° konnte nicht gefunden werden. Ganz ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch bei dem schwer löslichen Cinchoninsalz. Eine überaus rasche Racemisierung trat auch beim Erwärmen der optisch aktiven Säure in Eisessig ein: eine kurze Temperatur-Erhöhung auf 55° genügte schon, eine inaktive Lösung zu erhalten. Bei gewöhnlicher Temperatur wurde in Aceton-Lösung nach mehreren Stunden keine Änderung der Drehung beobachtet. Ähnliche Beobachtungen sind auch schon von anderer Seite gemacht worden⁷⁾.

Die *cis*- und *trans*-Hexahydro-phthalanilidsäuren werden aus den beiden Anhydriden der Hexahydro-phthalsäure leicht durch Einwirkung von Anilin gewonnen; beide spalten beim Erhitzen Wasser ab unter Bildung des Phenylimids, und zwar wird aus beiden das *cis*-Phenylimid gebildet. Das dem *trans*-Anhydrid entsprechende *trans*-Phenylimid haben wir aus der *trans*-Anilidsäure nur durch Einwirkung von Acetylchlorid gewinnen können. Auch hierbei entsteht das *cis*-Phenylimid, doch kann die *trans*-Verbindung wegen ihrer geringeren Löslichkeit leicht von der ersteren getrennt werden. Vor kurzem haben Hückel und Müller⁸⁾ eine Anzahl der auch von uns schon beobachteten Verbindungen beschrieben mit völliger Übereinstimmung der Schmelzpunkte — abgesehen von denen der *trans*-Phenylimide. Von uns wurde der Schmelzpunkt 224° beobachtet, von den genannten Autoren dagegen 194°. Hr. Hückel war so liebenswürdig, dem einen von uns sein Präparat zu Vergleichszwecken zur Verfügung zu stellen, doch ließ sich auch durch sehr häufiges Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln hieran kein anderer Schmelzpunkt als 195–196° ermitteln. Eine Neudarstellung des *trans*-Phenylimides aus *trans*-Anilidsäure führte

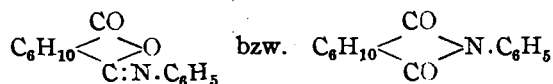
⁵⁾ Riiber, B. 54, 1958 [1921]; vergl. auch Stoermer u. Wegner, B. 56, 1686 [1923].

⁶⁾ vergl. Stoermer u. Carl, B. 56, 1694 [1923] (γ -Truxillanilidsäure).

⁷⁾ Leuchs, B. 46, 2425 [1913], 54, 830 [1921].

⁸⁾ B. 64, 1981 [1931].

jetzt auch unter den verschiedensten Bedingungen nicht wieder zu dem früher erhaltenen hochschmelzenden Präparat. Ob es sich um eine Isomerie im Sinne der Formeln:



handelt, konnte leider trotz zahlreicher neuer Versuche nicht entschieden werden. Während Phthalsäure-isoanil nach Pummerer⁹⁾ durch Chinolin in das echte, höher schmelzende Phenylimid im Sinne obiger Formeln umgelagert wird, war mit diesem Umlagerungsmittel hier — ebenso wie übrigens auch beim *cis*-Phenylimid — keinerlei Änderung des Schmelzpunktes herbeizuführen. Ob die beiden, aus der gleichen Anilidsäure entstandenen und gleich zusammengesetzten Produkte (vergl. Versuchs-Teil) überhaupt im obigen Sinne isomer sind, muß daher einstweilen offen bleiben. Dimorphie liegt sicher nicht vor. Das von uns erhaltene *trans*-Phenylimid ließ sich durch längeres Erhitzen auf höhere Temperaturen in die *cis*-Verbindung umlagern, konnte aber durch Kochen mit Sodalösung noch zur *trans*-Anilidsäure aufgespalten werden. Das *cis*-Phenylimid — aus der *cis*-Anilidsäure ebenfalls mittels Acetylchlorids gewonnen — läßt sich durch 10-proz. Sodalösung zur *cis*-Anilidsäure aufspalten, wird aber durch kochende alkohol. Lauge zur *trans*-Anilidsäure umgelagert.

Bei der Veresterung der *cis*-Hexahydro-phthalanilidsäure traten dieselben Schwierigkeiten ein wie bei der ebenfalls untersuchten, nicht hydrierten Phthalanilidsäure. Durch die gewöhnlichen Veresterungs-Methoden entstanden in beiden Fällen sofort die Phenylimide, und nur durch Diazomethan konnten die gesuchten Ester erhalten werden. Aber schon beim längeren Stehen der in Lösungsmitteln (z. B. Äther) gelösten Ester erfolgt die Bildung der Phenylimide. Die *trans*-Hexahydro-phthalanilidsäure läßt sich dagegen auch durch Soda und Dimethylsulfat leicht in den beständigen Methylester verwandeln.

Beschreibung der Versuche.

Phthalanilidsäure-ester.

Da die nach R. Meyer und Sundmacher⁹⁾ dargestellte Phthalanilidsäure weder mittels Salzsäure und Methanol, noch mit Dimethylsulfat veresterbar war, wurde der umgekehrte Weg eingeschlagen und zuerst die Estergruppe eingeführt. Die Phthal-methylestersäure — aus Anhydrid und Methanol leicht erhältlich — läßt sich durch Phosphortrichlorid in das Esterchlorid überführen, das mit Anilin leicht den Anilid-methylester vom Schmp. 111° liefert; letzterer kann aus der Anilidsäure auch mittels Diazomethans gewonnen werden. Der Ester erleidet selbst in ätherischer Lösung ziemlich rasch Methanol-Abspaltung unter Bildung von Phthalanil, das sich auch leicht beim Erhitzen über den Schmelzpunkt, immerhin aber erst zwischen 150° und 160°, bildet.

0.1837 g Sbst.: 8.65 ccm N (11°, 772 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (255.19). Ber. N 5.5. Gef. N 5.75.

Die Nitrosoverbindung des Phthalanilidsäure-esters wird durch Einleiten von gasförmiger salpetriger Säure in eine ätherische Lösung des Esters gewonnen. Man gießt

⁹⁾ B. 45, 292 [1912].

¹⁰⁾ B. 32, 2123 [1899].

dann die Äther-Lösung in Wasser, wobei sich beim Verdunsten des Äthers ein gelber Niederschlag abscheidet, der trocken ziemlich haltbar ist, sich bei 94—96° zersetzt und, mit Alkali behandelt, Phthalsäure liefert¹¹⁾.

0.1354 g Sbst.: 11.0 ccm N (16°, 771 mm).

$C_{16}H_{12}O_4N_2$ (284.19). Ber. N 9.86. Gef. N 9.72.

cis-Hexahydro-phthal-anilidsäure und -phenylimid.

Die *cis*-Hexahydro-phthalsäure wurde durch katalytische Hydrierung der Tetrahydro-säure mit Platinmohr in Eisessig gewonnen, die Tetrahydroverbindung aus Phthalsäure mit Natrium-amalgam. Das *cis*-Anhydrid der Hexahydrosäure liefert in Benzol mit etwas mehr als der berechneten Menge Anilin sehr glatt unter gelinder Erwärmung die *cis*-Anilidsäure von Schmp. 172—173°, wenig löslich in Äther, kaum in Benzol, leicht in Alkohol und Eisessig. Bei langsamem Erhitzen schmilzt die Säure wegen der Phenylimid-Bildung meist niedriger. 1-stdg. Kochen mit 20-proz. alkohol. Kalilauge bewirkt glatte Umlagerung zur *trans*-Anilidsäure (Schmp. 224—225°), doch ist die Säure gegen kochende 10-proz. Natronlauge noch beständig und ändert ihren Schmp. dabei nicht.

0.1572 g Sbst.: 7.75 ccm N (19°, 765 mm). — $C_{14}H_{10}O_3N$. Ber. N 5.67. Gef. N 5.80.

Die Nitrosoverbindung der *cis*-Anilidsäure rein zu gewinnen, gelang nicht. Es wurde in ätherischer Lösung eine gelbe, flockige Substanz erhalten, die sich bei etwa 80° unter Zertrümmerung des Schmp.-Röhrchens heftig zersetzte.

Das *cis*-Hexahydro-phthalsäure-phenylimid entsteht beim Schmelzen der Anilidsäure, leichter beim Erhitzen mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid, zum Teil auch beim Schmelzen der *trans*-Anilidsäure. Derbe, glänzende Nadeln vom Schmp. 132°, leicht löslich in Alkohol, Äther, Eisessig. Kochen mit Sodalösung bildet noch *cis*-Anilidsäure, mit starker alkoholischer oder wäßriger Kalilauge erfolgt Umlagerung zur *trans*-Anilidsäure.

0.1457 g Sbst.: 7.65 ccm N (22°, 762 mm).

$C_{14}H_{10}O_2N$ (229.2). Ber. N 6.11. Gef. N 6.18.

Der Methylester der *cis*-Anilidsäure wurde nur erhalten beim Eintragen der trocknen Säure in ätherische Diazo-methan-Lösung, wobei der zuerst ölig abgeschiedene Ester bald fest wird. Schmp. 87°. Beim Umkrystallisieren schon aus Alkohol geht der Ester alsbald in das *cis*-Phenylimid über.

13.220 mg Sbst.: 0.608 ccm N (12°, 753 mm).

$C_{15}H_{10}O_3N$. Ber. N 5.36. Gef. N 5.46.

Die Nitrosoverbindung des Esters rein zu erhalten, gelang ebenfalls nicht; die zuerst fast rein weiß ausfallende Verbindung färbte sich alsbald grau bis schwarz.

Das *cis*-Hexahydro-phthalsäure-dianilid konnte durch Kochen der Anilidsäure mit Anilin nicht erhalten werden (Phenylimid-Bildung), wohl aber aus dem Chlorid der Hexahydro-säure (PCl_5 in Äther) beim Eintragen in überschüssiges Anilin. Lange, feine Nadeln vom Schmp. 234°, sehr beständig gegen Verseifungsmittel. Kochen mit 80-proz. Essigsäure lieferte *cis*-Phenylimid.

12.207 mg Sbst.: 0.936 ccm N (11°, 753 mm). — $C_{20}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 8.7. Gef. N 9.13.

trans-Hexahydro-phthalanilidsäure, Schmp. 224—225°.

Versetzt man in Benzol gelöstes *trans*-Hexahydro-phthalsäure-anhydrid mit Anilin, so scheidet sich unter Wärme-Entwicklung die

¹¹⁾ vergl. Stoermer u. Fretwurst, B. 58, 2721 [1925].

benzol-unlösliche *trans*-Anilidsäure ab, die bei 224—225° unter Aufschäumen schmilzt (Bildung von *cis*-Phenylimid). Sie entsteht auch aus dem *cis*-Phenylimid und der *cis*-Anilidsäure durch Kochen mit alkohol. Kalilauge; sie bildet watte-ähnlich verfilzte Massen und ist schwerer löslich als die *cis*-Säure.

0.1459 g Sbst.: 7.15 ccm N (18°, 761 mm).

$C_{14}H_7O_3N$ (247.22). Ber. N 5.67. Gef. N 5.76.

Ihre gelbe Nitrosoverbindung entsteht beim Einleiten von gasförmiger salpetriger Säure in eine Eisessig-Lösung der Säure und Ausfällung mit Wasser. Im trocknen Zustande ziemlich haltbar, zersetzt sie sich bei 103°. Bei der Einwirkung von Laugen bildet sich *trans*-Hexahydro-phthalsäure¹¹⁾.

trans-Hexahydro-phthalsäure-phenylimid entsteht leicht durch Kochen des *trans*-Anilidsäure mit Acetylchlorid (2 Stdn.). Das mit Wasser ausgefällte Produkt schmolz zuerst sehr unscharf (174—185°); durch häufiges Umkrystallisieren aus Alkohol wurde schließlich aus den schwer löslichen Anteilen ein Phenylimid vom Schmp. 224° erhalten, das, vollkommen soda-unlöslich, in feinen, glänzenden Nadeln krystallisierte. Mischprobe mit der gleichschmelzenden Anilidsäure ca. 198—200°.

6.744 mg Sbst.: 0.343 ccm N (14°, 754 mm). — 7.517 mg Sbst.: 0.387 ccm N (17°, 770 mm).

$C_{14}H_{15}O_3N$ (229.2). Ber. N 6.11. Gef. N 6.00, 6.14.

Durch mehrstündiges Kochen mit Acetanhydrid erfolgte keine Umlagerung zum *cis*-Phenylimid, wohl aber durch 7-stdg. Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr im Ölbade auf 230—240°.

Bei späteren Versuchen (vergl. theoret. Teil) wurde unter gleichen Bedingungen aus der *trans*-Anilidsäure nur das von Hückel und Müller⁸⁾ beschriebene Phenylimid vom Schmp. 195—196° erhalten, auch als dem Acetylchlorid wechselnde Mengen von Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Aluminiumchlorid oder Thionylchlorid zugesetzt wurden. Der Schmelzpunkt dieses Präparates änderte sich auch nicht bei 5 Min. langem Kochen mit Chinolin⁹⁾. Das bei 224° schmelzende frühere Präparat ließ sich durch kochende Sodalösung zu einer Säure vom Schmp. 214—215° verseifen, aus der mit Acetylchlorid wieder das gleiche Produkt (Schmp. 222—223°) erhalten werden konnte. Durch Verseifung des Phenylimids vom Schmp. 195—196° entstand aber stets eine Säure, die mit Acetylchlorid dasselbe Anil zurücklieferte, von dem hierbei ausgegangen war. Die *trans*-Anilidsäure vom Schmp. 224° konnte ebenfalls nicht in eine andere Säure umgelagert werden, weder durch Erhitzen für sich noch durch Erhitzen mit Chinolin; stets wurde aus ihr das Phenylimid vom Schmp. 195—196° erhalten.

Der Methylester der *trans*-Anilidsäure läßt sich in Sodalösung mit Dimethylsulfat herstellen und schmilzt bei 126°.

0.1283 g Sbst.: 6.15 ccm N (24°, 759 mm). — $C_{18}H_{19}O_3N$. Ber. N 5.36. Gef. N 5.50.

Das *trans*-Hexahydro-phthalsäure-dianilid bildet sich wie das *cis*-Dianilid aus dem Chlorid der *trans*-Hexahydro-säure mit Anilin, ist in Alkohol ganz unlöslich, läßt sich aber aus siedendem Eisessig umkrystallisieren. Schmp. 303—304° unter Dunkel-färbung. Äußerst widerstandsfähig gegen Verseifungsmittel.

0.1687 g Sbst.: 8.20 ccm N (16°, 756 mm). — $C_{26}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 8.7. Gef. N 8.86.

Spaltung der *cis*-Hexahydro-phthalanilidsäure.

Löst man *cis*-Anilidsäure und Cinchonin (1:1 Mol.) in Methylal (auf 1 g Säure 100 ccm Methylal) in der Wärme, so krystallisiert nach dem Erkalten

ein neutrales, schwer lösliches Salz aus, das durch öfteres Umkrystallisieren aus Methylal, aber nicht ohne erhebliche Verluste, gereinigt werden kann.

0.1099 g Sbst.: 7.5 ccm N (24° , 765 mm).

$C_{33}H_{39}O_4N_3$ (541.5). Ber. N 7.76. Gef. N 7.89.

Das Salz schmilzt unter Bräunung bei 205° , im vorgeheizten Bade aber schon bei etwa 152° nach vorherigem Sintern. Es wurde mit Ammoniak in der Kälte zersetzt und die Anilidsäure unter guter Kühlung mit Salzsäure in Freiheit gesetzt und durch Kochsalz ausgesalzen. Die so gewonnene Säure zeigt den Schmp. der Racemsäure (170°), schmilzt aber im vorgewärmten Bade schon bei 142° , erstarrt dann wieder und schmilzt erneut bei 170° . Der Schmelzpunkt der optisch aktiven Form dürfte daher bei etwa 142° liegen.

0.6768 g, in Aceton zu 10 ccm gelöst, zeigten im 1-dm Rohr bei 24° : $\alpha = +0.97^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = +14.32^{\circ}$.

Eine Eisessig-Lösung der optisch aktiven Säure, ganz kurze Zeit auf 55° erwärmt, ließ keine optische Aktivität mehr erkennen, doch behielt die nicht erwärmte Aceton-Lösung nach Stunden noch ihre Drehung bei.

Die linksdrehende Anilidsäure konnte nicht rein erhalten werden, da das Cinchoninsalz der Mutterlauge ölig war und ziemlich viel der Antipodensäure zurückhielt. Der niedrigste Schmelzpunkt der *l*-Form wurde bei etwa 138° beobachtet.

0.2022 g, in Aceton zu 10 ccm gelöst, zeigten im 1-dm-Rohr bei 17° : $\alpha = -0.14^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = -6.93^{\circ}$.

Auch in Dioxan gelang die Spaltung der racem. Säure, besonders beim Impfen der Lösung mit etwas von dem Cinchoninsalz der schwer löslichen Säure.

Mit Diazo-methan wurde aus der *d*-Form ein Ester vom unscharfen Schmp. $78-79^{\circ}$ erhalten, der aber nach dem Umlösen aus Äther bei ca. 122° schmolz und wahrscheinlich schon *cis*-Phenylimid enthielt.

Wird die *d*-Säure mit Acetylchlorid in der Kälte behandelt und nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. die Lösung in Wasser gegossen, so ist neben *cis*-Phenylimid noch unveränderte optisch aktive Säure vorhanden, wie durch den Versuch festgestellt wurde. Das *cis*-Phenylimid (Schmp. 133°) war inaktiv.

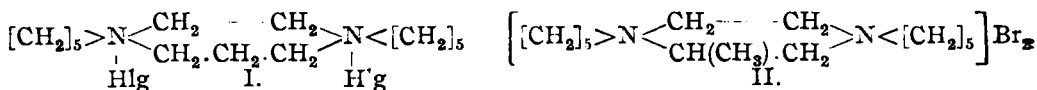
Rostock, im Januar 1932.

86. Jakob Meisenheimer, Ewald Stratmann und Walter Theilacker: Zur Frage der Existenz überzähliger Isomeren in der Stickstoff-Chemie.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 25. Januar 1932.)

I. Nach O. Aschan¹⁾ treten die Äthylen-trimethylen-dipiperidiniumhalogenide (I) in zwei isomeren Formen auf, und zwar werden die



¹⁾ Ztschr. physikal. Chem. 46, 293 [1903].