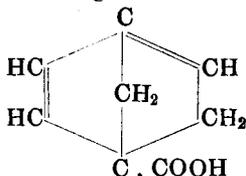


521. Alfred Einhorn und Richard Willstätter: Ueber die isomeren *p*-Methyldihydrobenzoësauren.

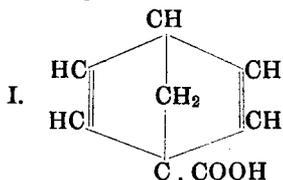
[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 18. October.)

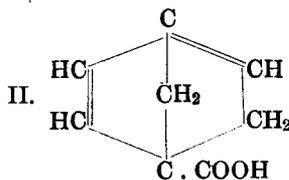
Durch die Spaltung des Anhydroecgoninäthylesterjodmethylats mit Alkalien haben Einhorn und Tahara<sup>1)</sup> eine als *p*-Methyldihydrobenzoësaure bezeichnete ungesättigte Carbonsäure von der empirischen Zusammensetzung  $C_8H_8O_2$  dargestellt, für welche wir<sup>2)</sup> vor Kurzem auf Grund einer eingehenden Untersuchung ihrer Reductionsproducte folgende Constitutionsformel aufgestellt haben:



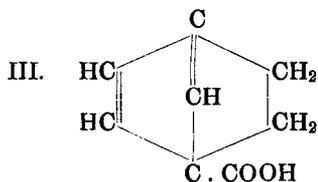
Zu der Annahme, dass die *p*-Methyldihydrobenzoësaure ein Ringsystem enthält, welches aus der Combination zweier Cyclopentenringe besteht und dessen Peripherie einen Sechsring bildet, hatte uns die Beobachtung geführt, dass sich aus ihr zwei verschiedene Reihen von hydrirten Säuren gewinnen lassen, nämlich hydrirte *p*-Toluylsauren und andererseits isomere Säuren, welche wir als der Aethylcyclopentancarbonsäurereihe zugehörig betrachten. Auf Grund dieser Annahme war uns zwischen den Constitutionsformeln von drei möglichen stellungsisomeren Verbindungen (I, II und III) die Wahl geblieben:



$\Delta^{2,5}$ -*p*-Methyldihydrobenzoësaure



$\Delta^{2,4}$ -*p*-Methyldihydrobenzoësaure



Methintetrahydrobenzoësaure

<sup>1)</sup> Diese Berichte 26, 324.

<sup>2)</sup> Einhorn und Willstätter, Ann. d. Chem. 280, 96 und R. Willstätter, Ueber die Constitution und Reduction der *p*-Methyldihydrobenzoësaure, Inaug.-Diss. München 1894.

und durch die Untersuchung der Addition von Bromwasserstoff hatten wir die Ueberzeugung erlangt, dass der Spaltungssäure des Anhydroecgonins die Constitution (nach Formel II) einer  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure zukomme.

Die bei derartig constituirten *p*-Methylen-dihydrobenzoësäuren möglichen Isomeriefälle haben wir damals nur ganz kurz berührt, dieselben aber inzwischen experimentellem Studium unterzogen, dessen Resultate wir als eine Bestätigung der citirten Auffassung von der Constitution der *p*-Methylen-dihydrobenzoësäure betrachten dürfen.

Unsere vor Kurzem entwickelte Auffassung von der Constitution der Spaltungssäure des Anhydroecgonins liess nämlich die Existenz von mehreren isomeren *p*-Methylen-dihydrobenzoësäuren möglich erscheinen: in der That sind nunmehr drei Isomere bekannt.

Eine der  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure isomere, durch den um über 20° höheren Schmelzpunkt von ihr unterschieden, im übrigen sehr ähnliche Säure haben Einhorn und Friedländer<sup>1)</sup> aus den Jodmethylaten von *R*- und *L*-Ecgoninestern durch die Spaltung mit Alkali dargestellt. Wir haben durch den Vergleich der Amide beider Säuren eine weitere Bestätigung für die Verschiedenheit gefunden und ferner constatirt, dass die Spaltungssäure des Ecgonins bei der Hydrirung mit Natrium in amyalkoholischer Lösung dasselbe Reductionsproduct, Aethylcyclopentancarbonsäure, liefert wie die Methylen-dihydrobenzoësäure von Einhorn und Tahara.

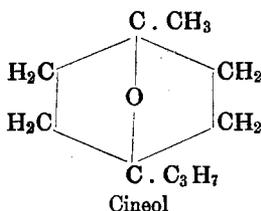
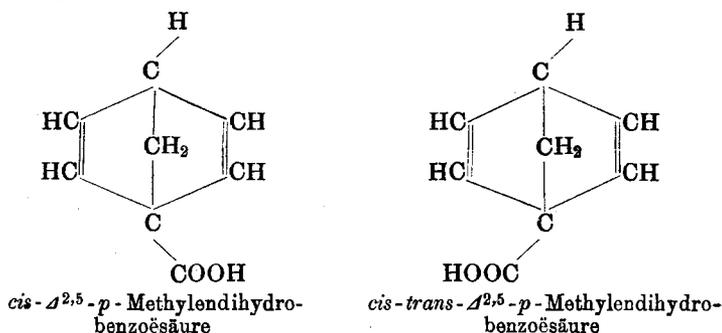
Während die  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure durch andauern-des Kochen mit wässriger Natronlauge nicht verändert wird (abgesehen von partieller Verharzung), resultirt bei zwölfstündigem Kochen mit alkoholischem Kali ein Gemenge, in welchem die höher schmelzende Einhorn-Friedländer'sche Säure vorherrscht, aber auch unveränderte Säure noch vorhanden ist. Dagegen findet durch noch länger andauerndes Kochen mit alkoholischer Kalilauge vollständige Ueberführung in eine neue (dritte) isomere Säure statt, welche flüssig ist und deren Amid bedeutend niedriger schmilzt wie das der Ausgangs-verbindung.

Was die Constitution der höher schmelzenden *p*-Methylen-dihydrobenzoësäure und der flüssigen isomeren Säure betrifft, so kommen nur zwei Annahmen in Betracht: die beiden Verbindungen sind entweder geometrisch-isomere Formen der  $\Delta^{2,5}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure oder dieselben sind stellungsisomer, nämlich die eine  $\Delta^{2,5}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure, die andere Methintetrahydrobenzoësäure.

Während nämlich die  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoësäure gemäss den von v. Baeyer entwickelten Anschauungen über die Configuration

<sup>1)</sup> Diese Berichte 26, 1482 (1490) und Albert Friedländer, Ueber Nor-Rechts-Ecgonin, Inaug.-Diss. München 1893.

der Polymethylderivate nur in einer Form möglich ist, lässt sich für die  $\Delta^{2,5}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoesäure die Möglichkeit der Existenz in zwei geometrisch isomeren Formen annehmen,



wenn man mit von Baeyer<sup>1)</sup> für das bis zu einem gewissen Grad analog constituirte Cineol an diese Möglichkeit glaubt.

Bisher ist allerdings noch kein Fall der Cistrans-Isomerie von Disubstitutionsproducten des Hexamethylens beobachtet worden, bei welchen nur je eine der von den substituententragenden Kohlenstoffatomen ausgehenden Valenzen als ausserhalb der Ringebene liegend anzunehmen ist. Indessen kann man sich an der Hand der Kekulé'schen Atommodelle von der Möglichkeit dieser beiden isomeren Formen überzeugen.

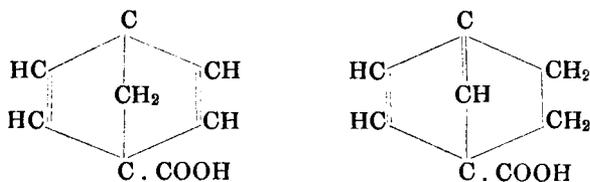
Kommt nun den beiden isomeren Säuren die Constitution einer  $\Delta^{2,5}$ -*p*-Methylen-dihydrobenzoesäure zu, so wirkt das Alkali bei der Umwandlung in der Weise, dass die eine der beiden Doppelbindungen ( $\Delta^{2,4}$ ) der Anhydroecgoninspaltungssäure in der Richtung gegen das Carboxyl verschoben wird und zwar von der  $\gamma$ - $\delta$  ( $\Delta^4$ )- in die  $\beta$ - $\gamma$  ( $\Delta^5$ )-Stellung, da eine Verschiebung in die  $\alpha$ - $\beta$  ( $\Delta^1 = \Delta^6$ )-Stellung, wie sie in zahlreichen Fällen bei ungesättigten aliphatischen und alicyclischen Säuren mit Doppelbindung in  $\Delta^2$ -Stellung beobachtet wurde, hier ausgeschlossen ist.

Neben dieser Annahme ist aber auch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass in der von Einhorn und Friedländer aufgefundenen, höher schmelzenden und in der neuen, flüssigen Säure die beiden,

<sup>1)</sup> Diese Berichte 26, 2866.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 269, 156.

neben der  $\Delta^{2,4}$  *p*-Methylendihydrobenzoësäure allein möglichen, stellungsisomeren Verbindungen vorliegen, welche wir als  $\Delta^{2,5}$  *p*-Methylendihydrobenzoësäure und Methintetrahydrobenzoësäure bezeichnet haben:



$\Delta^{2,5}$  *p*-Methylendihydrobenzoësäure. *p*-Methintetrahydrobenzoësäure.

In diesem Falle müsste man, da wir gezeigt haben, dass aus der  $\Delta^{2,4}$  *p*-Methylendihydrobenzoësäure successive die beiden Isomeren entstehen, zu der nicht recht plausibeln Annahme greifen, dass bei der Behandlung mit alkoholischem Kali zunächst eine Wanderung der Doppelbindung im einen Sinne, weiterhin aber im entgegengesetzten Sinne stattfindende. Eine solche Verschiebung der Doppelbindung dürfte aber ohne Analogie sein, nur zum Theil würde ihr die von v. Baeyer constatirte Ueberführung der  $\Delta^{2,6}$ - in die  $\Delta^{2,4}$ -Dihydrophthalsäure entsprechen. Es muss späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Entscheidung zwischen diesen für die Constitution der isomeren *p*-Methylendihydrobenzoësäuren möglichen Annahmen zu treffen.

#### Experimentelles.

In einer vor Kurzem veröffentlichten Abhandlung<sup>1)</sup>: »Ueber das Anhydroecgoninmethylbetain« haben wir den bei der Esterificirung dieser Verbindung in alkoholischer Lösung mit Schwefelsäure und darauffolgenden Isolirung aus stark alkalischer Lösung erhaltenen *p*-Methylendihydrobenzoësäureester beschrieben. Beim Verseifen desselben durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischem Kali erhielten wir anfangs ein Gemenge verschiedener *p*-Methylendihydrobenzoësäuren, wie die Ueberführung in die Säureamide und fractionirte Krystallisation derselben lehrte, bis wir fanden, dass bei längerem, mehr als 12 stündigem Kochen mit alkoholischem Kali ein einheitliches Verseifungsproduct, ein flüssiges Isomeres der *p*-Methylendihydrobenzoësäure gewonnen wird und dass letzteres einfacher aus der bei 33—34° schmelzenden Säure von Einhorn und Tahara dargestellt werden kann.

Gelegentlich der Vorversuche zur Darstellung des flüssigen Isomeren fanden wir, dass die  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylendihydrobenzoësäure durch 12 stündiges Kochen oder durch monatelanges Stehen mit wässriger Natronlauge in der Kälte zum Theil verharzt, im Uebrigen nicht ver-

<sup>1)</sup> Einhorn und Willstätter, diese Berichte 27, 2439.

ändert wird, wie der unveränderte Schmelzpunkt der wieder isolirten Säure und derjenige ihres Amids lehrte.

Beim Erhitzen mit alkoholischem Kali hingegen entsteht aus der Einhorn-Tahara'schen Spaltungssäure merkwürdiger Weise zu-örderst die höher schmelzende und bei längerem Kochen endlich die isomere flüssige Säure, wie aus den folgenden Versuchen hervorging.

2 g *A*<sup>2.4</sup>-*p*-Methylenhydrobenzoessäure vom Schmp. ca. 32° wurden 12 Stunden lang mit 5 g Kaliumhydroxyd gelöst in 10 g absolutem Alkohol im Wasserbade erwärmt, dann wieder isolirt. Die rasch krystallinisch erstarrende Säure hatte nunmehr den unscharfen Schmp. 48 bis 51°, während Einhorn und Friedländer <sup>1)</sup> den Schmelzpunkt der aus den Ecgoninestern dargestellten Methylendihydrobenzoessäure zu 55—56° angeben. Die Säure wurde in das Amid übergeführt, welches nach dem Umkrystallisiren aus Wasser bei 104—107° schmolz, während der Schmelzpunkt des Amids der Ausgangsverbindung bei 125—126°, des Amids der reinen, bei 55—56° schmelzenden Isomeren bei 101—102° (siehe unten) liegt.

#### Flüssige *p*-Methylendihydrobenzoessäure.

Zur Darstellung der neuen flüssigen Säure wurden 5 g *A*<sup>2.4</sup>-*p*-Methylendihydrobenzoessäure von Einhorn und Tahara mit 12 g Kaliumhydroxyd in 25 g absolutem Aethylalkohol gelöst und 48 Stunden lang unter Rückfluss gekocht; dann wurde die alkoholische Lösung mit Wasser verdünnt, der Alkohol abgedunstet und die Lösung angesäuert. Zur Extraction der ausgeschiedenen öligen Säure diente Lignoïn, welches die in beträchtlicher Menge (bis zu einem Drittel der Substanz) gebildeten harzigen Verunreinigungen ungelöst lässt. Nach dem Verdunsten des Extractionsmittels blieb die braungefärbte, ölige Säure zurück, sie wurde zur Reinigung unter vermindertem Druck destillirt (bei gewöhnlichem Druck siedet sie nicht ohne Zersetzung). Bei 20 mm Druck ging dieselbe bei circa 160° völlig unzersetzt über als schwach gelblich gefärbtes, ziemlich dickflüssiges Oel, welches bei vierstundenlangem Aufbewahren in einer Kältemischung von —20° nicht krystallinisch erstarrte, ebensowenig beim Eintragen von Krystallen der isomeren Methylendihydrobenzoessäuren.

Das Kupfersalz der flüssigen Säure bildet einen amorphen grünen Niederschlag und ist schwer löslich, das Silbersalz einen amorphen, weissen Niederschlag, der aus kochendem Wasser in feinen Nadelchen krystallisirt, das Baryumsalz ist leicht löslich.

Die neue Säure ist in Lignoïn viel leichter löslich als die krystallisirenden Isomeren.

---

<sup>1)</sup> Diese Berichte 26, 1491.

Analyse: Ber. für  $C_8H_8O_2$ .

Procente: C 70.59, H 5.88.

Gef. » » 70.87, » 5.96.

Amid der flüssigen *p*-Methylendihydrobenzoësäure,  
 $C_7H_7 \cdot CONH_2$ .

Zur sicheren Unterscheidung der isomeren Säuren und Feststellung ihrer Homogenität bedienten wir uns der Amide.

Das Amid der  $\Delta^{2,4}$ -*p*-Methylendihydrobenzoësäure haben wir früher beschrieben <sup>1)</sup>; es schmilzt bei 125.5°.

Die flüssige *p*-Methylendihydrobenzoësäure wurde unter sorgfältiger Kühlung mit der berechneten Menge Fünffachchlorphosphor in kleinen Portionen versetzt und das erhaltene Gemenge von Säurechlorid und Phosphoroxychlorid in bei 0° gesättigtes wässriges Ammoniak tropfenweise, ebenfalls unter guter Kühlung, eingetragen. Das ausgeschiedene Amid wurde durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser, worin es in der Wärme leicht, schwerer in der Kälte löslich ist, unter Anwendung von Thierkohle und schliesslich durch Umkrystallisiren aus Aether, worin es leicht löslich ist, gereinigt und für die Analyse im evacuirten Exsiccator an einem kühlen Ort aufbewahrt. Es ist sehr unbeständig (in viel höherem Grade als die freie Säure und auch als das Amid der  $\Delta^{2,4}$ -Säure) und verschmiert bei mehrstündigem Stehen an der Luft an einem heissen Sommertag vollständig. — In Alkohol ist das Amid sehr leicht löslich; beim Umkrystallisiren aus Wasser scheidet es sich gewöhnlich in Oeltröpfchen aus, die rasch zu farblosen, flachen Krystallblättern erstarren; es schmilzt bei 90°.

Analyse: Ber. für  $C_8H_9NO$ .

Procente: C 71.11, H 6.67.

Gef. » » I.<sup>2)</sup> 70.61, II. 71.26; » I. 6.18, II. 7.00.

Amid der *p*-Methylendihydrobenzoësäure von Einhorn  
 und Friedländer:  $C_7H_7 \cdot CONH_2$ .

Dieses Amid wurde aus der Spaltungssäure (vom Schmp. 55—56°) der Egoninesterjodmethylate ganz ebenso dargestellt wie das oben beschriebene; es hat recht ähnliche Eigenschaften, ist aber leicht rein zu erhalten und beständiger. Es krystallisirt in feinen, glänzenden, weissen Nadelchen und schmilzt nach dreimaligem Umkrystallisiren aus Wasser constant bei 101—102°.

Analyse: Ber. für  $C_8H_9NO$ .

Procente: C 71.11, H 6.67.

Gef. » » 70.76, » 6.62.

<sup>1)</sup> Einhorn und Willstätter, Ann. d. Chem. 280, 123.

<sup>2)</sup> Das Material für die Analyse I war nicht aus Aether umkrystallisirt und einige Zeit bei Luftzutritt aufbewahrt worden.

Reduction der *p*-Methylendihydrobenzoësäure von  
Einhorn und Friedländer.

Zur Perhydrirung der bei 55—56° schmelzenden Säure verfahren wir ebenso wie bei der vor Kurzem beschriebenen<sup>1)</sup> Darstellung der (1,4)-Aethylcyklopentancarbonsäure aus der Anhydroecgoninspaltungssäure; das, wie l. c. angegeben, isolirte, mit Kaliumpermanganat gereinigte Reductionsproduct stimmte in sämmtlichen Eigenschaften (z. B. Sdp. 245—248°) mit der Aethylcyklopentancarbonsäure überein; zur Sicherheit wurde 1 g der perhydrirten Säure in das charakteristische, sehr schwer lösliche, nach dem Umkrystallisiren aus verdünntem Spirit bei 195° schmelzende Amid<sup>2)</sup> übergeführt<sup>3)</sup>.

522. Alfred Einhorn und Alexander Meyenberg: Ueber die Reduction der *p*-Dimethylamidobenzoësäure und der *p*-Amidobenzoësäure.

[Mittheilung aus dem Laboratorium der königl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 18. October.)

Während die Anthranilsäure bei der Reduction mit Natrium in amyalkoholischer Lösung nach Versuchen, welche wir im letzten Heft dieser Berichte<sup>4)</sup> beschrieben haben, hauptsächlich Hexahydroanthranilsäure und daneben in untergeordneter Menge Pimelinsäure und Hexahydrobenzoësäure liefert, gelang es uns bei der Reduction der *p*-Dimethylamidobenzoësäure bisher nur verhältnissmässig geringe Mengen eines basischen Reductionsproductes, nämlich Hexahydrodimethyl-*p*-amidobenzoësäure zu gewinnen, während wir als Hauptproduct Hexahydrobenzoësäure erhielten.

25 g *p*-Dimethylamidobenzoësäure werden in 1500—1700 ccm Amylalkohol gelöst und bei Siedetemperatur mit 140—150 g Natrium reducirt. Dabei entweicht in Strömen Dimethylamin, und es bildet sich eine gallertartige Ausscheidung eines Natronsalzes, welches vollständig wieder in Lösung geht, wenn etwa die Hälfte des Natriums verbraucht ist.

Nach beendeter Reaction schüttelt man die amyalkoholische Lösung wiederholt mit Wasser aus, dunstet den wässrigen Auszug

<sup>1)</sup> Einhorn und Willstätter, Ann. d. Chem. 280, 140.

<sup>2)</sup> Dieselben, Ann. d. Chem. 280, 146.

<sup>3)</sup> Die Aethylcyklopentancarbonsäure lässt sich auch aus dem Anhydroecgoninesterjodmethylat direct durch Behandeln mit Natrium in amyalkoholischer Lösung darstellen.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 27, 2376.