

129. Richard Wolfenstein und Johannes Rolle: Über halogensubstituierte Tropeine.

(Eingegangen am 13. Februar 1908.)

In der vorhergehenden Abhandlung wurde über den leichten Übergang des β -Chlorhydratropyl-tropeins in salzsaures Apotropin berichtet, der durch eine intramolekulare Salzsäureabspaltung zustande kommt. Es erschien nun von Interesse zu studieren, ob dieser Übergang bloß auf diesen einen Fall beschränkt sei, wo er vielleicht durch eine besonders günstige Atomgruppierung des Moleküls zustande gekommen sein konnte, oder ob ganz allgemein halogensubstituierte Alkaminester mit tertiärer Aminogruppe diesen Vorgang zeigen.

Zum Entscheid dieser Frage und zur möglichst übersichtlichen Gestaltung und einwandfreien Deutung der Versuche wurden in der vorliegenden Untersuchung Tropeine untersucht, die statt der kompliziert zusammengesetzten Chlorhydratropasäure die Halogenderivate zweier einfacher Fettsäuren, der Propionsäure und der normalen Buttersäure, enthielten.

Die Heranziehung dieser Verbindungen bot außerdem den Vorteil, daß sich dabei die Wirkung der α -, β - und γ -Stellung des Halogenatoms auf die Halogenwasserstoffsäure-Abspaltung leicht überblicken ließ.

Dabei ergab sich, daß hier eine Reaktion von allgemeiner Gültigkeit vorliegt, daß aber die Leichtigkeit, mit der die Halogenwasserstoffsäureabspaltung vor sich geht, von der Stellung des Halogenatoms wesentlich beeinflußt wird, und zwar in der Weise, daß die β -Stellung des Halogenatoms die Halogenwasserstoffsäure-Abspaltung sehr erleichtert, während in der α - und γ -Stellung des Halogenatoms diese intramolekulare Säureabspaltung nicht so leicht von statten geht.

Zur Darstellung der vorliegenden Tropeine wurden die oben erwähnten Säurechloride mit dem Tropin, sowie mit dem Lupinin und einem neuen, von Süßkind¹⁾ im hiesigen Laboratorium dargestellten Alkamin, dem Dimethylaminomethyl-diäthyl-carbinol kondensiert.

Die intramolekulare Salzsäureabspaltung aus diesen so erhaltenen Tropeinen wurde nun in der Weise beobachtet, daß die Tropeine nach ihrer Darstellung aus ihren salzsauren Salzen mit kohlensaurem Alkali in Freiheit gesetzt wurden und unmittelbar darauf in einem indifferenten Lösungsmittel, in Äther oder in Benzol aufgenommen wurden.

Bei diesen Lösungen der halogensubstituierten Tropeine konnte man die Salzsäureabspaltung direkt beobachten, denn nach einiger Zeit trübte sich die klare Lösung, und es entstand ein krystallinischer

¹⁾ Diese Berichte 39, 225 [1906].

Niederschlag, der sich zu Boden senkte und aus dem salzsauren Salz des Esters der chlorfreien ungesättigten Säure bestand. Da diese Krystalle aber, wie sich bei der näheren Untersuchung zeigte, gewöhnlich noch eine gewisse Menge des ursprünglich vorhandenen Esters mit niedergerissen hatten, so wurde, um diesen der Benzollösung wieder zuzuführen, der Versuch so angestellt, daß die Benzollösung in einem engen Gefäß mit einer wäßrigen Lösung von kohlen saurem Kalium unterschichtet wurde, damit die niederfallenden Krystalle dort wieder in freie Base umgewandelt werden konnten und so die eingeschlossene, unveränderte Base der Benzollösung wieder zugeführt wurde.

Der ungesättigte Charakter, der nach der Salzsäureabspaltung entstandenen chlorfreien Alkaminester wurde durch die bekannte v. Baeyer'sche Kaliumpermanganat-Reaktion nachgewiesen, sowie durch die Analyse der daraus dargestellten Dibromprodukte.

Es zeigte sich also allgemein, daß die in dem Molekül halogen-substituierter Tropeine enthaltene basische Gruppe einen ähnlichen Einfluß auf das Halogen dieser Verbindungen ausübt, wie sie von den Alkalien auf halogensubstituierte Fettsäuren nach den Untersuchungen von Markownikoff¹⁾, Fittig²⁾, Thomsen³⁾, Lichty⁴⁾, de Barr⁵⁾ und anderen Forschern beobachtet ist; nur mit dem Unterschied, daß die Halogenabspaltung durch Alkalieinwirkung erst in der Wärme stattfindet, dagegen hier schon bei gewöhnlicher Temperatur äußerst leicht von statten geht.

Diese stark basische Wirkung der in den Alkaminen enthaltenen tertiären Aminogruppe wurde noch zu einer weiteren Reaktion benutzt: Die basische Gruppe sollte nämlich auch imstande sein, bereits zur Darstellung der Alkamine dienen zu können und bei der Esterifikation kondensierend zu wirken, ähnlich wie dies bei der Schotten-Baumannschen Reaktion das hinzugefügte Alkali tut.

Der Versuch, bei dem das freie Alkamin in wasserfreier, ätherischer Lösung direkt mit dem Säurechlorid behandelt wurde, bewies die Richtigkeit dieser Annahme; es bildete sich der salzsaure Alkaminester in annähernd quantitativer Ausbeute.

Den Verlauf der Reaktion kann man sich etwa in der Weise vorstellen, daß sich zunächst das Säurechlorid an die stark basische Aminogruppe heranlagert und so ein quaternäres Additionsprodukt der Formel $\text{OH} \cdot \text{R}_3 : \text{N} \begin{matrix} < \text{Cl} \\ \text{CO CH}_3 \end{matrix}$ bildet. Dieses Additionsprodukt tauscht dann die organische Acylgruppe gegen den Wasserstoff des alkoh-

¹⁾ Ann. d. Chem. **153**, 239 [1870]. ²⁾ Ibidem **200**, 21 [1880].

³⁾ Ibidem **200**, 75 [1880]. ⁴⁾ Ibidem **319**, 365 [1902].

⁵⁾ Amer. Chem. Journ. **22**, 334 [1889].

lischen Hydroxyls aus und geht hierbei in das salzsaure Salz des Esters über.

Die Bildung quaternärer Additionsprodukte aus tertiärem Amin und Säurechlorid ist wiederholt vermutet, doch von anderer Seite gerade wieder bestritten worden.

Minunni¹⁾, sowie Denstedt und Zimmermann²⁾ nehmen an, daß die beim vorsichtigen Mischen von Pyridin mit Säurechloriden entstehenden Verbindungen derartige additionelle Produkte seien, doch erbringen sie hierfür keinen analytischen Beweis.

Später stellte Wedekind³⁾ die Existenz quaternärer Additionsprodukte dieser Art in Frage und erklärte überhaupt die beim Mischen von Pyridin und Acetylchlorid in ätherischer Lösung ausfallende Verbindung für salzsaures Pyridin.

Deshalb wurde diese Frage von uns nochmals sorgfältig studiert, und wir konnten nachweisen, daß hierbei unzweifelhaft additionelle Verbindungen entstehen. Das ließ sich vor allem dadurch beweisen⁴⁾, daß diese Säurechlorid-Additionsprodukte imstande sind, alkoholisches Hydroxyl zu esterifizieren, so daß man mit diesen additionellen Verbindungen bei der Einwirkung auf Alkohol zu den entsprechenden Säureestern gelangt. Es ergab z. B. das quaternäre Additionsprodukt von Pyridin mit Acetylchlorid beim Auflösen in Alkohol die glatte Bildung von Essigsäureäthylester. Von anderen derartigen Additionsprodukten wurden noch dargestellt die Verbindungen von Acetylchlorid mit Picolin und Spartein⁵⁾.

Experimenteller Teil.

Das zu den Versuchen nötige α -Chlor-propionylchlorid wurde nach einer Methode erhalten, die Markownikoff zur Darstellung des Chlorbutyrylchlorids benutzt hatte, indem Propionylchlorid (30 g) mit

¹⁾ Gazz., chim. **22**, [2] 213.

²⁾ Diese Berichte **19**, 75 [1886]. ³⁾ Diese Berichte **34**, 2070 [1901].

⁴⁾ S. Inaug. Diss. von Johs. Rolle, Berlin 1907.

⁵⁾ Es sei hierbei an eine frühere Publikation (diese Berichte **37**, 3242 [1904]) des einen von uns beiden erinnert, nach der das Spartein in ausgesprochener Weise beim Erhitzen die Pyrrolreaktion zeigt. Die Deutlichkeit dieser Reaktion bestreitet Willstätter, und demgemäß auch das Vorhandensein eines Pyrrolrings im Spartein (diese Berichte **38**, 1772 [1905]). Dieser Einspruch von Willstätter ist offenbar dadurch hervorgerufen, daß in meiner ursprünglichen Publikation (Vorläufige Mitteilung) die Vornahme der Reaktion kurz mit »Spartein« angegeben ist, während sie naturgemäß mit Sparteinsalzen vorgenommen wurde, da freies Spartein bekanntlich zu leicht verdampft. Das Vorhandensein eines Pyrrolkerns im Spartein wird, wie ich schon damals hervorhob, durch diese Reaktion ganz sicher indiziert. W.

Jod (0.5 g) versetzt, im Ölbad zum Sieden erhitzt und dann ein lebhafter Strom trocknen Chlorgases so lange durch die siedende Flüssigkeit geleitet wurde, bis die theoretische Gewichtszunahme (8 g) erreicht war. Das Reaktionsprodukt wird fraktioniert destilliert; der unterhalb des Siedepunkts des Chlorpropionylchlorids siedende Anteil wird in den Kolben zurückgebracht und weiter chloriert. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation ist die Substitution durchgeführt. So wurden 20 g (45% der Theorie) α -Chlorpropionylchlorid vom Sdp. 107—110° erhalten. Zur Charakterisierung dieses Chlorides wurde dasselbe in die *p*-Toluididverbindung übergeführt und analysiert. Schmp. 108°.

0.2000 g Sbst.: 0.1447 g AgCl.

$C_{10}H_{12}ONCl$. Ber. Cl 17.97. Gef. Cl 17.89.

Die zur Darstellung des β -Chlorpropionylchlorids nötige Menge β -Chlorpropionsäure wird am besten nach der Methode von Dupont und Freundler¹⁾ dargestellt; durch Einwirkung von Thionylchlorid geht sie in das β -Chlorpropionylchlorid über. Nach dieser Methode wurden 22 g vom Sdp. 144° gewonnen. Zur Charakterisierung der Verbindung wurde das entsprechende *p*-Toluidid dargestellt. Schmp. 121°.

0.2000 g Sbst.: 0.1395 g AgCl. — 0.1944 g Sbst.: 0.4301 g CO_2 , 0.1072 g H_2O .

$C_{10}H_{12}ONCl$. Ber. Cl 17.97, C 60.76, H 6.08.

Gef. » 17.25, » 60.35, » 6.18.

Die Darstellung der Chlorbutyrylchloride geschah durch direktes Chlorieren von Butyrylchlorid, und zwar wurde das α -Chlorbutyrylchlorid nach der bereits oben erwähnten Methode von Markownikoff erhalten, während das β - und γ -Chlorderivat neben geringen Mengen des α -Chlorprodukts nach einem neueren Verfahren von Michael²⁾ gewonnen wurde. Auch diese Säurechloride wurden zu ihrer Charakterisierung in die *p*-Toluidide übergeführt. Die Untersuchung dieser Toluidide ergab die Reinheit bzw. Einheitlichkeit der zu ihrer Bildung verwandten Chloride, denn der Schmelzpunkt der direkt erhaltenen Toluidide änderte sich beim Umkrystallisieren nicht.

α -Chlorbutyryl-*p*-toluidid, Schmp. 98°.

0.2655 g Sbst.: 0.1796 g AgCl.

$C_{11}H_{14}ONCl$. Ber. Cl 16.78. Gef. Cl 16.69.

β -Chlorbutyryl-*p*-toluidid, Schmp. 115°.

0.2000 g Sbst.: 0.1345 g AgCl. — 0.2181 g Sbst.: 13.40 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{11}H_{14}ONCl$. Ber. Cl 16.78, N 6.62.

Gef. » 16.63, » 6.91.

¹⁾ Manuel opératoire de chimie organique. Paris 1895.

²⁾ Diese Berichte **34**, 4051 [1901].

γ -Chlorbutyryl-*p*-toluidid, Schmp. 95°.

0.2000 g Sbst.: 0.1375 g AgCl. — 0.1945 g Sbst.: 0.1327 g AgCl.

C₁₁H₁₄ONCl. Ber. Cl 16.78. Gef. Cl 17.00, 16.82.

Mit diesen so erhaltenen Chloriden wurden nun die Alkaminester und zwar zunächst mit den Tropin dargestellt.

Salzsaures Tropin (5 g) wird mit der gleichen Gewichtsmenge α -Chlorpropionylchlorid in einem mit Steigrohr versehenen Kölbchen 5 Stunden lang auf 100—110° erhitzt. Nach dem Aufhören der Salzsäureentwicklung hinterbleibt eine ölige, wasserlösliche Substanz, welche das salzsaure Salz des gebildeten α -Chlorpropionyl-tropeins vorstellt. Zur Gewinnung des freien Esters wird das Reaktionsprodukt in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat versetzt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Eine Probe der ätherischen Lösung ergibt nach dem Verdunsten des Äthers das α -Chlorpropionyltropein als einen öligen basisch riechenden Rückstand. Jedoch ist die Verbindung in dieser Form unbeständig, denn sie geht schon nach wenigen Stunden in ein krystallinisches, nicht mehr in Äther lösliches Produkt, in das salzsaure Salz des Acryltropeins über.

Zur Charakterisierung und Analyse müssen daher die aus der frischen, ätherischen Lösung des Chlorpropionyl-tropeins dargestellten Salze verwendet werden.

Als gut krystallisierte Salze erwiesen sich das Goldsalz: gelbe, glasglänzende Schüppchen, Schmp. 131° und das Pikrat, gelbe, durchsichtige Nadelchen, die unter Zersetzung bei 211° schmelzen. Letztere Verbindung wurde analysiert:

0.1966 g Sbst.: 0.0640 AgCl. — 0.1047 g Sbst.: 11.3 ccm N (19°, 763 mm).

C₁₇H₂₁O₉N₄Cl. Ber. Cl 8.14, N 12.10.

Gef. » 8.06, » 12.45.

Zur Überführung des α -Chlorpropionyltropeins in das Acryltropein wurde die erstere Verbindung in ca. 10-prozentiger Benzollösung in der im theoretischen Teil näher beschriebenen Weise stehen gelassen. Um den Verlauf der Salzsäureabspaltung zu verfolgen, wurde in gewissen Zwischenräumen ein Tropfen der Benzollösung entnommen, mit alkoholischem Kali verseift und mit Silbernitrat auf Chlor geprüft. Es ergab sich, daß nach 5-wöchentlichem Stehen die Reaktion beendet war. Dann wurde das gebildete Acryl-tropein der Benzollösung mit verdünnter Schwefelsäure entzogen.

Das Acryltropein zeigt durch Kaliumpermanganat die von v. Baeyer angegebene Probe auf das Vorhandensein einer Doppelbindung an.

Es bildet ein gut krystallisiertes Pikrat. Schmp. 198°.

0.1986 g Sbst.: 0.3485 g CO₂, 0.0896 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₂N₄. Ber. C 48.10, H 4.72.

Gef. » 47.86, » 5.01.

Entsprechend seiner Konstitution läßt es sich in ein $\alpha\beta$ -Dibrompropionyl-tropein überführen, indem man die schwefelsaure Lösung des Acryltropeins mit kleinen Mengen Bromwasser versetzt und nach jedesmaligem Hinzufügen so lange schüttelt, bis sich die rotbraune Trübung zu Öltröpfchen zusammengeballt hat und die Lösung wieder klar geworden ist. Zur Identifizierung wurde das so erhaltene Perbromid des Dibrompropionyltropeins in Alkohol gelöst und in der Wärme mit wäßriger Pikrinsäure versetzt. So entstand das Pikrat des Dibrompropionyltropeins, das in Alkohol und Wasser merklich schwerer löslich ist als das Pikrat des Acryltropeins. Schmp. 185°

0.2072 g Sbst.: 0.1295 g AgBr.

C₁₇H₂₀N₄O₉Br₂. Ber. Br. 27.37. Gef. Br. 26.60.

Die Darstellung des β -Chlorpropionyltropeins, wie überhaupt dessen ganze Verarbeitung und Überführung in die Acrylverbindung geschah in vollkommen gleicher Weise wie von der entsprechenden α -Verbindung. Nur zeigte sich, daß hier der Übergang in die Acrylverbindung leichter vor sich ging wie bei der α -Verbindung.

Die Darstellung des β -Chlorpropionyl-tropeins geschah durch vierstündiges Erhitzen der Komponenten auf etwa 140°.

Zur Charakterisierung des gebildeten Alkamins wurden verschiedene Salze dargestellt.

Pikrat, Schmp. 222°.

0.2000 g Sbst.: 0.0662 g AgCl.

C₁₇H₂₁O₉N₄Cl. Ber. Cl 7.71. Gef. Cl 8.14.

Platindoppelsalz, leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol. Schmp. 205°.

0.2930 g Sbst.: 0.0665 g Pt.

C₂₂H₃₈O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 22.25. Gef. Pt 22.69.

Goldsalz, Schmp. 135°.

0.3000 g Sbst.: 0.1028 g Au.

C₁₁H₁₉O₂NAuCl₅. Ber. Au 34.30. Gef. Au 34.27.

Das β -Chlorpropionyltropein zeigte in 10-prozentiger Benzollösung bereits nach 4 Tagen keine Chlorreaktion mehr, war also quantitativ in Acryl-tropein übergegangen, und zwar in dasselbe Tropein, das aus dem α -Chlorpropionyltropein entstanden war.

0.1284 g Sbst.: 0.3223 g CO₂, 0.0802 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₉N₄. Ber. C 48.10, H 4.72.

Gef. » 48.21, » 4.98.

Das Acryltropein gab beim Bromieren in schwefelsaurer Lösung ein Dibromprodukt, dessen Pikrat im Schmp. 188° zeigte:

0.2214 g Sbst.: 19.15 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{17}H_{20}N_4O_9Br_2$. Ber. N 9.58. Gef. N 9.81.

Die aus den Chlorbutyrylchloriden erhaltenen Tropeine sind in ihrer Bildungsweise vollkommen gleich denen der entsprechenden Chlorpropionyltropeine, und auch ihr Zerfall in die Crotonyltropeine ist ein vollkommen analoger.

α -Chlorbutyryl-tropein.

Pikrat, Schmp. 209°. Goldsalz, Schmp. 125°.

Platinat, Schmp. 212°.

0.2025 g Sbst.: 0.0445 g Pt. — 0.1293 g Sbst.: 5.9 ccm N (20°, 771 mm).

— 0.2370 g Sbst.: 0.2862 g CO_2 , 0.1093 g H_2O .

$C_{24}H_{42}N_2O_4Cl_6Pt$. Ber. Pt 21.46, N 3.11, C 31.95, H 5.12.

Gef. » 21.97, » 3.57, » 32.95, » 5.17.

Das Crotonyl-tropein entsteht aus der Benzollösung des α -Chlorbutyryltropeins in etwa 35 Tagen. Sein Pikrat bildet gelbe Plättchen, die sich gegen 190° zersetzen.

Das $\alpha\beta$ -Dibrombutyryl-tropein entsteht leicht beim Bromieren des Crotonyltropeins in schwefelsaurer Lösung. Es wurde in Form seines Pikrats analysiert.

Das β -Chlorbutyryl-tropein wird in bekannter Weise dargestellt.

Pikrat, Schmp. 216°.

0.2000 g Sbst.: 0.0619 g AgCl.

$C_{18}H_{23}N_4O_9Cl$. Ber. Cl 7.48. Gef. Cl 7.65.

Goldsalz, Schmp. 137°. Platinsalz, Schmp. 210—212°, bildet in Alkohol schwer lösliche Nadeln.

Nach 6-tägigem Stehen der 10-prozentigen Benzollösung war der quantitative Übergang in den chlorfreien Ester unter Salzsäureabspaltung erfolgt. Das so gebildete Crotonyltropein ergab bei der Behandlung mit Brom das $\alpha\beta$ -Dibrombutyryl-tropein, das sich mit dem bereits vorher beschriebenen Dibrombutyrylderivat als vollkommen identisch erwies.

0.2285 g Sbst.: 0.1391 g AgBr.

$C_{18}H_{22}N_4O_9Br_2$. Ber. Br 26.68. Gef. Br 25.90.

Das γ -Chlorbutyryl-tropein wurde aus γ -Chlorbutyrylchlorid und salzsaurem Tropein durch Erhitzen auf 170° gebildet.

Platindoppelsalz, Schmp. 208°.

0.3000 g Sbst.: 0.0655 g Pt.

$C_{24}H_{42}O_4N_2Cl_6Pt$. Ber. 21.46. Gef. 21.85.

Aus diesem γ -Chlorbutyryltropein wurde der Vinylessigsäure-ester des Tropins (Vinylacetyl-tropein) in 10-proz. Benzollösung ge-

bildet. Nach 30 Tagen war die Reaktion beendet. Das daraus gebildete Pikrat war nicht identisch mit dem vorher erwähnten, so daß die Doppelbindung zwischen der β - und γ -Stellung sich befinden muß. — Das Platinsalz schmilzt bei 204°. —

Wie im theoretischen Teil erwähnt ist, wurde außer diesen Kondensationen mit dem Alkamin Tropin auch mit anderen Alkaminen die Bildung von Alkaminestern bewirkt; so vor allem des β -Chlorpropionylchlorids und des β -Chlorbutyrylchlorids mit Dimethylamino-methyl-diäthyl-carbinol. Hier fand die Reaktion so statt, daß nicht das salzsaure Salz des Alkamins zur Kondensation verwandt wurde, sondern das freie Alkamin. Die Ausführung des Versuchs geschah hierbei so, daß das betreffende Alkamin mit der molekularen Menge des Säurechlorids in ätherischer Lösung zusammengebracht wurde, wodurch das salzsaure Salz des Alkaminesters sofort entstand. Auch diese Alkaminester zeigen genau wie diejenigen, welche das Tropin als basischen Bestandteil haben, die leichte, intramolekulare Salzsäureabspaltung.

Organisches Laboratorium der Königl. Technischen Hochschule, Charlottenburg.

130. G. Bredig und R. W. Balcom: Kinetik der Kohlendioxyd-abspaltung aus Camphocarbonsäure.

[Aus dem Chemischen Universitätslaboratorium Heidelberg.]

(Eingegangen am 24. Februar 1908.)

Der Mechanismus und die chemische Kinetik der Abspaltung von Kohlendioxyd aus organischen Stoffen verdient wohl einiges Interesse, weil dieser Vorgang nicht nur in der synthetischen Methodik eine Rolle spielt, sondern auch bei enzymatischen Prozessen wie bei der Gärung¹⁾. Aus diesem Grunde hat der eine von uns²⁾ die chemische Kinetik solcher Fälle zu bearbeiten begonnen und zwar mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und ihrer Beziehung zur Enzymwirkung, namentlich (vergl. die folgende Abhandlung) bezüglich eventueller stereochemischer Spezifität.

¹⁾ Vergl. E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung, 1903. J. Meisenheimer, Biochem. Zentralblatt **6**, 1. H. Schade, Biochem. Zeitschr. **7**, 299 (1908). A. Wohl, ebenda **5**, 45. E. Knoevenagel, diese Berichte **36**, 2829 [1903].

²⁾ G. Bredig, Ztschr. f. Biochemie **6**, 283.