

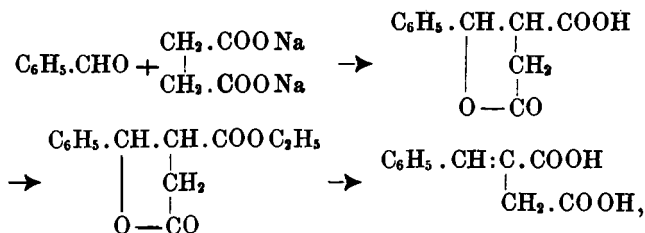
Mitteilungen.

676. Hans Stobbe: Zur Geschichte der Phenyl-Itaconsäure.

[Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 23. November 1908.)

Als Ausgangsmaterialien für die Synthesen der Phenylitaconsäure dienten bisher fast ausschließlich der Benzaldehyd und ein Derivat der Bernsteinsäure. R. Fittig¹⁾ kondensierte äquimolare Mengen dieser beiden Stoffe bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid und erhielt neben harzigen Produkten zunächst die Phenylparaconsäure und die Isophenylcrotonsäure; durch geeignete Wahl der Versuchstemperatur gelingt es, die erstere Säure zum Hauptprodukt zu machen, aber nur unter Erreichung einer Ausbeute von 41%. Die Phenylparaconsäure wird dann verestert (Ausbeute an Äthylester 78%) und der erhaltene Ester schließlich durch Natriumäthylat in alkoholischer Lösung in die Phenylitaconsäure verwandelt (Ausbeute 85%). Die Gesamtausbeute an Phenylitaconsäure beträgt also bei diesen drei Operationen:



berechnet auf die ursprünglichen Ingredienzien (Benzaldehyd oder Succinat) 27% der theoretischen²⁾.

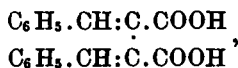
Nachdem ich einige Jahre darauf gezeigt hatte³⁾, daß sich die Ketone und der Ester der Bernsteinsäure mit Natriumäthylat in vorteilhafter Weise zu γ -disubstituierten Itaconsäuren kondensieren lassen, lag es nahe, auch die γ -monosubstituierten Itaconsäuren auf demselben

¹⁾ R. Fittig und Jayne, Ann. d. Chem. **216**, 100 [1883]; R. Fittig und Leoni, ebenda **256**, 63 [1890].

²⁾ Fr. Fichter und Dreyfuß digerierten die Phenylparaconsäure mit konzentrierter Natronlauge und erhielten neben einer Phenylisoparaconsäure auch die Phenylitaconsäure, aber nur in einem Betrage von 26%, d. h. berechnet auf den zur Darstellung der Lactonsäure verwandten Benzaldehyd in einer Ausbeute von 10%. (Diese Berichte **33**, 1453 [1900].)

³⁾ Diese Berichte **26**, 2312 [1893]; Ann. d. Chem. **282**, 280 [1894].

Wege mit Hilfe der Aldehyde darzustellen, also die Phenylitaconsäure aus Benzaldehyd und Bernsteinsäureäthylester. Diese gemeinsam mit E. Kloeppel¹⁾ bei tiefer Temperatur und bei Verwendung des unter Äther suspendierten Äthylates ausgeführten Versuche ergaben, daß hierbei zur Hauptsache die Dibenzal-bernsteinsäure,



entstand, und daß neben anderen Produkten tatsächlich auch die gesuchte Säure gebildet wurde. Es war uns also gelungen, die Phenylitaconsäure in einer einzigen Operation zu erhalten und den oben skizzierten, von Fittig eingeschlagenen Weg wesentlich zu verkürzen.

Dieser Schlußfolgerung widersprach Fittig²⁾, weil die Erträge an Phenylitaconsäure nach meinem Verfahren sehr gering seien und speziell nach seinen eigenen, mit W. Koehl, ausgeführten Versuchen nicht mehr als 7 % betragen. Fittig meinte, daß meine Folgerung nur in theoretischer Hinsicht richtig sei, wenn man die Reaktion durch Formelgleichungen zum Ausdruck bringen wolle. Wenn es sich aber um die Bereitung der Phenylitaconsäure handle, dann würde man immer von der neuen Methode absehen und nach der älteren, ungleich bequemerem und auch rascher zum Ziele führenden arbeiten.

Selbstverständlich sah ich mich dieser Kritik gegenüber veranlaßt, die Reaktion zwischen Benzaldehyd und Bernsteinsäureester, die bisher größtenteils zur reichlichen Gewinnung der Dibenzal-bernsteinsäure³⁾ ausgeführt worden war, so zu modifizieren, daß nunmehr die Phenylitaconsäure als Hauptprodukt aufträte. Noch bevor meine Versuche, an denen sich später Hr. Otto Horn in sehr geschickter Weise beteiligte, abgeschlossen waren, publizierte J. Hecht⁴⁾ ein Verfahren, nach welchem er unter Verwendung der von mir vorgeschlagenen Ingredienzien — dieses Mal in alkoholischer Natriumäthylatlösung unter zeitweiser Kühlung des sich selbst erwärmenden Reaktionsgemisches — eine Ausbeute von 29.3 % Phenylitaconsäure erhalten habe. Wenn wir nun auch bei dreimaliger Wiederholung des Hechtschen Verfahrens die bislang nicht erreichten Erträge von 21, 23 und 26 % erzielt haben, so konnten wir sie doch noch steigern, indem wir das Ester-Aldehyd-Gemisch in alter Weise auf festes, unter siedendem Äther suspendiertes Natriumäthylat einwirken ließen. Hierbei erhöht sich die Ausbeute an völlig reiner Säure bis auf 35 %.

¹⁾ Diese Berichte 27, 2405 [1894]. ²⁾ Ann. d. Chem. 805, 50 [1899].

³⁾ H. Stobbe und Ph. Naoum, diese Berichte 37, 2240 [1904].

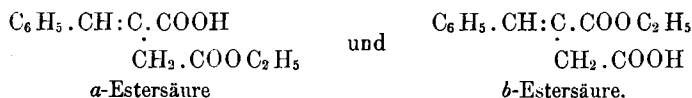
⁴⁾ Wiener Monatshefte 24, 367 [1904].

Wir können also heute sagen, daß die direkte Bildung der Phenylitaconsäure aus Benzaldehyd und Bernsteinsäureester nicht nur ein theoretisches, sondern auch ein praktisches Interesse beansprucht, insofern als das zuletzt beschriebene Verfahren alle früheren in Bezug auf Einfachheit der Ausführung¹⁾ und auf Ersparnis an Zeit und Material übertrifft. Wir haben aber auch die Bedingungen kennen gelernt, unter denen man die Reaktion des festen Äthylates auf das Ester-Aldehyd-Gemisch entweder in der einen oder in der anderen Richtung leiten kann. Arbeitet man bei niedrigen Temperaturen (-17° bis $+20^{\circ}$), so entsteht zur Hauptsache die Dibenzalbernsteinsäure, arbeitet man bei ein wenig höheren Temperaturen bis zu 40° , so wird vorwiegend die Phenylitaconsäure gebildet. Die Temperatur spielt bei diesen Reaktionen eine weit wesentlichere Rolle als das Mengenverhältnis der Ingredienzien; man gewinnt beispielsweise auch aus 1 Mol. Aldehyd und 1 Mol. Ester bei tiefer Temperatur zur Hauptsache die nicht erwartete Dibenzalbernsteinsäure, wenig Phenylitaconsäure und viel Bernsteinsäure.

Neben der Phenylitaconsäure findet sich bei unserem Darstellungsverfahren stets die Phenyl-aticonsäure; das Mengenverhältnis dieser beiden Stereoisomeren ist ungefähr das gleiche, wie nach dem Kochen der Phenylitaconsäure mit Natronlauge (90 % Itaconsäure und 10 % Aticonsäure).

Von den Derivaten der Phenylitaconsäure wurden eingehender untersucht das Anhydrid und die beiden Estersäuren. Das Phenylitaconsäureanhydrid ist bereits von Fittig und Brooke²⁾ beschrieben worden; es entsteht beim Erhitzen der Säure auf $180-185^{\circ}$ unter teilweiser Umlagerung in Phenylcitraconsäureanhydrid. Viel einfacher erhält man es durch Übergießen der Säure mit kaltem Acetylchlorid.

Der Phenylitaconsäure entsprechen die beiden Estersäuren



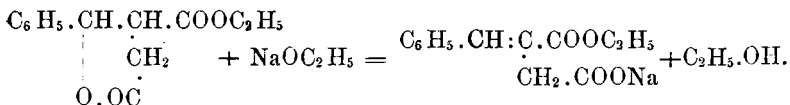
Wir bereiteten diese beiden Verbindungen für eine demnächst zu publizierende Untersuchung über die Verseifungsgeschwindigkeit von Estersäuren, und mußten daher bestrebt sein, sie in vollkommener Reinheit zu erhalten.

¹⁾ Die Bereitung des festen, unter Äther suspendierten Natriumäthylates nach der von mir vorgeschlagenen Methode (Ann. d. Chem. 308, 89 [1899]) verursacht keine größeren Umstände als die Herstellung einer alkoholischen Äthylatlösung.

²⁾ Ann. d. Chem. 305, 21 [1899].

Die Phenylitacon-*a*-estersäure ist zuerst von Fittig und Leoni¹⁾ durch Einleiten von Chlorwasserstoffsäure in die alkoholische Lösung der Dicarbonsäure in Form eines Öles gewonnen worden. Wir erhielten sie nach derselben Methode oder bei Verwendung von Schwefelsäure in Form farbloser, bei 79° schmelzender Krystalle. Ferner entsteht die *a*-Estersäure beim Kochen einer alkoholischen Lösung des Phenylitaconsäureanhydrids. Sie ist monomolekular, wird leicht verseift und läßt sich schwer weiter esterifizieren. Die letztere Tatsache bietet eine Erklärung dafür, daß bei der Veresterung der Phenylitaconsäure nach der Chlorwasserstoff-Methode der Diäthylester nur bei langem Einleiten des Gases gebildet wird, und daß bei der Schwefelsäure-Methode fast gar nichts vom neutralen Ester resultiert.

Die Phenylitacon-*b*-estersäure ist ebenfalls von Fittig und Leoni²⁾ in Form bei -10° nicht erstarrenden Öles erhalten worden bei der Einwirkung von Natriumäthylat auf den Phenylparaconsäureester:



Da nun zu vermuten war, daß auch diese Estersäure in ganz reinem Zustande fest sein würde, war es angezeigt, das obige Darstellungsverfahren zu modifizieren. Dieser Aufgabe hat sich Hr. Otto Horn mit großer Ausdauer unterzogen und schließlich eine Methode ausgearbeitet, nach welcher auch diese Säure in Krystallen zu erhalten ist. Die *b*-Estersäure schmilzt bei 72°, ist monomolekular; sie ist schwerer verseifbar als die *a*-Estersäure. Ihre Konstitution ist durch ihre Entstehungsweise bewiesen. Die Versuche, die *b*-Estersäure durch halbseitige Verseifung des Neutralesters zu gewinnen, hatten keinen Erfolg, da dieser sowohl durch Alkalien als auch durch Natriumäthylat einesteils total verseift, andererseits in geringe Mengen eines Harzes verwandelt wird, welche die Reingewinnung der Estersäure verhinderten.

Experimentelles.

Darstellung der Phenyl-itaconsäure.

(Nach Versuchen von Otto Horn)

Man läßt ein Gemisch von 75 g Bernsteinsäureester (1 Mol.) und 46 g Benzaldehyd langsam zu 57 g staubförmigem Natriumäthylat, das in ca. 150 ccm siedenden Äthers suspendiert ist, tropfen und er-

¹⁾ Ann. d. Chem. **256**, 70 [1890].

²⁾ Ann. d. Chem. **256**, 65 [1890].

wärmt das Ganze drei Stunden lang auf dem Wasserbade. Der hierbei gebildete gelbbraune Schlamm enthält die Natriumsalze der Dibenzalbernsteinsäure, der Phenylitaconsäure und der Phenylaticonsäure, die durch Krystallisation und Extraktion mit Wasser bzw. Benzol in der bereits¹⁾ beschriebenen Weise getrennt werden. Ausbeute 31 g Phenylitaconsäure.

Die reine Phenylitaconsäure schmilzt bei 192° unter Zersetzung, die Phenylaticonsäure bei 149—151°. Mischt man beide Säuren in den unten angegebenen Verhältnissen, so beobachtet man folgende Schmelzpunkte:

Phenylitaconsäure %	Phenylaticonsäure %	Schmelz- punkt ²⁾
100	0	192°
90	10	177—180°
80	20	171—175°
70	30	168—169°
60	40	166—167°
50	50	161—163°
40	60	153—154°
30	70	144—147°
20	80	138—140°
10	90	144—146°
0	100	149—151°

Da nun die wasserlöslichen Anteile des Reaktionsproduktes selbst nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser im Mittel zwischen 177—180° schmelzen, so darf man aus der obigen Tabelle schließen, daß der Phenylitaconsäure mindestens 10% Aticonsäure beigemischt sind. Die Aticonsäure wird ganz beseitigt, wenn man eine Chloroformlösung des Säuregemisches nach Zusatz einiger Tropfen einer verdünnten Brom-Chloroformlösung von direktem Sonnenlichte³⁾ bestrahlen läßt; hierbei wird sie vollständig in die Itaconsäure verwandelt.

Das Phenylitaconsäure-anhydrid wird erhalten durch Übergießen der zugehörigen Säure mit der dreifachen Menge kalten Acetylchlorids, Eindunsten der erhaltenen hellgelben Lösung über

¹⁾ Diese Berichte **27**, 2406 [1894] und **41**, 3895 [1908].

²⁾ Diese Temperaturen wurden beobachtet bei schnellem Erhitzen der Phenylitaconsäure. Erhitzt man langsam, so beobachtet man einen weit niedrigeren Schmelz- resp. Zersetzungspunkt. Man kann z. B. ein bei raschem Erhitzen bei 181—183° schmelzendes Präparat durch ganz langsame Temperatursteigerung bei 163—164°, dem Schmelzpunkt des Anhydrides, innerhalb 10 Minuten verflüssigen.

³⁾ Vergl. R. Fittig, Ann. d. Chem. **305**, 39 [1899].

Natronkalk bei Zimmertemperatur und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Benzol. Schmelzpunkt des Anhydrids 164—166°.

Phenylitacon- α -estersäure.

(Nach Versuchen von Phokion Naoúm.)

Beim Kochen einer alkoholischen Lösung der Phenylitaconsäure unter Zusatz von konz. Schwefelsäure entsteht fast ausschließlich die α -Estersäure; der Diäthylester ist nur in sehr geringer Menge vorhanden. Man trennt durch Sodalösung und krystallisiert die aus dieser Lösung abgeschiedene Säure aus Petroläther oder aus Wasser um. Haarfeine, wollige Nadeln. Schmp. 76—79°. Leicht löslich in den gebräuchlichen Solvenzien.

0.1998 g. Sbst.: 0.4875 g CO₂, 0.1125 g H₂O. — 0.2078 g Sbst.: 0.5060 g CO₂, 0.1178 g H₂O.

C₁₃H₁₄O₄. Ber. C 66.66, H 5.98.
Gef. » 66.54, 66.41, » 6.26, 6.26.

Molekulargewichtsbestimmung, Siedemethode.

Lösungsmittel	Lösungsmittel: Chloroform		Mol.-Gew.	
	Substanz	Δ	Gef.	Ber.
38.82 g	0.1123 g	0.046°	226	234
»	0.2085 »	0.092°	210	
Lösungsmittel	Lösungsmittel: Äther.		Mol.-Gew.	
	Substanz	Δ	Gef.	Ber.
11.51 g	0.1673 g	0.137°	229	
»	0.3738 »	0.297°	236	234
»	0.5329 »	0.420°	238	

Titration: 0.3000 g brauchten zur Neutralisation 0.0517 g NaOH Ber. für 1 Mol. NaOH: 0.0513 g. Man muß möglichst schnell titrieren, da in der zum Versuche benutzten alkoholisch-wäßrigen Lösung sehr bald die Verseifung der Estersäure beginnt. Bei einstündigem Stehen mit einem geringen Überschuß an Alkali waren von 0.2985 g Substanz bereits 0.0559 g NaOH statt der berechneten 0.0511 g verbraucht worden.

Die Phenylitacon- α -estersäure läßt sich sehr schwer weiter verestern. So wurden z. B. bei andauerndem Einleiten von Chlorwasserstoff in eine siedende alkoholische Lösung von 12 g Säure nur 7 g neutraler Ester erhalten.

Zweites Verfahren: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die alkoholische Lösung der Phenylitaconsäure erhält man ein Gemenge des neutralen und des sauren Esters. Aus 10 g Dicarbonsäure entstanden 3 g Diäthylester und 7 g fester Estersäure mit den oben angeführten Eigenschaften.

Drittes Verfahren. Durch dreistündiges Kochen des Phenylitacon-säureanhydrids mit der zehnfachen Menge Alkohol. Auch hierbei entsteht die feste Estersäure in guter Ausbeute.

Phenylitacon-*b*-estersäure.
(Nach Versuchen von Otto Horn.)

Diese Säure ist bisher noch nicht rein dargestellt worden. Fittig und Leoni erhielten bei der Einwirkung von Natriumäthylat (1 Mol.) auf den Phenylparaconsäureester (1 Mol.) ein nicht unzersetzt siedendes Öl, welches der Analyse und der Titration nach zum größten Teil aus der Estersäure bestand. Wir haben die Angaben dieser Forscher bestätigt gefunden, könnten aber bei Abänderung der Versuchsbedingungen auch diese *b*-Estersäure in gut ausgebildeten Krystallen erhalten. Man muß folgendermaßen verfahren:

4.6 g Natrium in Drahtform werden unter 30 g absolutem Äther durch ganz allmähliche Zugabe von 10 g ganz absolutem Alkohol (über BaO destilliert) in staubförmiges Äthylat verwandelt. Zu dieser Suspension werden unter Wasserkühlung 50 g Phenylparaconsäureäthylester zugesetzt und nach dreistündigem Stehen weitere 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsmasse war schwach alkalisch. Nach Zusatz von Wasser wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung enthielt 6.8 g Phenylparaconsäureester. Die Natriumsalzlösung wurde vorsichtig mit eisgekühlter Salzsäure neutralisiert, die Estersäure mit Äther aufgenommen, die mit Natriumsulfat gut getrocknete ätherische Lösung durch Überleiten eines trocknen Luftstroms eingedunstet: den Rückstand bildeten 40.9 g eines fast farblosen Öls, welches nach längerem Stehen im evakuierten Exsiccator in der Kälte zu Krystallen der *b*-Estersäure erstarrte. Sie krystallisiert aus Schwefelkohlenstoff in Nadeln oder Tafeln. Schmp. 72°. Leicht löslich in Äther und Alkohol, schwerer in Schwefelkohlenstoff und Petroläther.

Molekulargewichtsbestimmung; Siedemethode.

Lösungsmittel: Äther.

Lösungsmittel	Substanz	Δ	Mol.-Gew.	Mol.-Gew. ber.
13.05 g	0.2250 g	0.162°	230	
	0.3987 »	0.288°	238	234
	0.6204 »	0.445°	227	

Titration: 1.1750 g Sbst.: 49.96 ccm $\frac{1}{10}$ -KOH. Ber. 50.00 ccm $\frac{1}{10}$ -KOH.

1.1184 g Sbst.: 47.46 ccm $\frac{1}{10}$ -KOH. Ber. 47.44 ccm $\frac{1}{10}$ -KOH.

Bariumsalz. Durch genaue Neutralisation der in verdünntem Alkohol gelösten Estersäure mit Barytwasser erhalten; glänzende Blättchen.

0.1414 g Sbst. (exsiccator trocken); 0.0555 g BaSO₄.

(C₁₃H₁₃O₄)₂Ba. Ber. Ba 22.77. Gef. Ba 22.58.

Calciumsalz. Blättchen (aus Wasser).

0.1960 g Sbst. (exsiccator trocken): 0.0559 g CaSO₄.

(C₁₃H₁₃O₄)₂Ca. Ber. Ca 7.90. Gef. Ca 8.08.

Das Silbersalz fällt auf Zusatz von Silbernitratlösung zur Natriumsalzlösung der Estersäure in weißen Flocken aus, die aus Wasser umkrystallisiert werden.

0.1484 g Sbst.: 0.0469 g Ag.

$C_{12}H_{13}O_4Ag$. Ber. Ag 31.65. Gef. Ag 31.60.

Versuche, die *b*-Estersäure durch halbseitige Verseifung des Diäthylesters zu gewinnen.

1. 5.24 g Diäthylester mit der berechneten Menge wäßriger Kalilauge, 5 Tage lang bei Zimmertemperatur, 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Resultat: 3.1 g unveränderter Ester, 1.1 g Phenylitaconsäure (Schmp. 181—183°).

2. 18.1 g Diäthylester mit der berechneten Menge alkoholischer Kalilauge, 3 Tage bei 0°, eine halbe Stunde bis fast zum Verschwinden der alkalischen Reaktion erwärmt. Resultat: 9.5 g unveränderter Ester; der Rest im wesentlichen Phenylitaconsäure und ein saures Öl, welches bei der Titration keine stimmenden Werte auf die Estersäure lieferte.

3. 13.1 g Diäthylester mit der berechneten Menge alkoholischen Natriumäthylates fünf Stunden auf dem Wasserbade bis zur schwach alkalischen Reaktion erwärmt. Resultat: 8 g unveränderter Ester, der Rest Phenylitaconsäure und ein nicht zu reinigendes saures Öl.

677. F. Kehrman: Zur Entdeckungsgeschichte der Regeln der sogenannten »sterischen Hinderungen« und zur Wahrung meiner Priorität.

(Eingegangen am 16. November 1908.)

Hans Meyer beginnt seine Mitteilung »Über sterische Behinderungen bei alkylsubstituierten Cinchoninsäuren«¹⁾ mit folgenden Worten:

»Die von V. Meyer zuerst in ihrem Wesen erkannten Gesetze der sterischen Behinderungen chemischer Reaktionen usw.« Dem Irrtum, in welchem H. Meyer hier befangen ist, sind nachweislich schon sehr viele Fachgenossen, welche Untersuchungen über das erwähnte Thema veröffentlicht haben, zum Opfer gefallen.

Im Interesse der geschichtlichen Wahrheit halte ich es nach langem Zögern doch für angebracht, auf die Geschichte der Auffindung derjenigen Regeln, welche man heute vielfach unter dem Namen »Regeln der sterischen Hinderungen« zusammenzufassen sich gewöhnt hat, näher einzugehen. Im Jahre 1888²⁾ habe ich die Veröffentlichung meiner Versuche über Oximierung von Chinonen begonnen und schon in dieser ersten Abhandlung den erschwerenden oder total verhindernden Einfluß der im Benzolkern in *o*-Stellung zum Chinon-Sauerstoff

¹⁾ Monatsh. für Chem. 28, 33 [1907]. ²⁾ Diese Berichte 21, 3315 [1888].