

Doch geht aus unseren bisherigen Versuchen hervor, daß sich nicht alle organischen Selenide in dieser erwünschten Weise verhalten, indem z. B. aus Antipyrilbiselenid in der Bombe ein festes, in Wasser unlösliches, bisher noch nicht beschriebenes Selenoxyd gebildet wird<sup>1)</sup>. Ein weiterer Nachteil ist, daß an den Berührungsstellen der selenhaltigen Pastille und der Platineinlage das im Zündungsmomente ausgeschiedene metallische Selen sich noch vor seiner Oxydation mit dem Platinmetall legiert und so kleinere oder größere Verluste bewirkt. Erst weitere Versuche mit einfachen und cyclischen, organischen Seleniden können darüber entscheiden, ob sich diese Nachteile endgültig beseitigen lassen und wir in der Verbrennung in der Bombe eine einfache und zuverlässige Selen-Bestimmungsmethode organischer Verbindungen erhoffen dürfen.

## 92. Fritz von Konek und Eugen Pacsu: Über einige neue Derivate der Paracumar- und Vanillinsäure<sup>2)</sup>.

[Aus dem III. Chemischen Institut der Universität Budapest.]

(Eingegangen am 22. Februar 1918.)

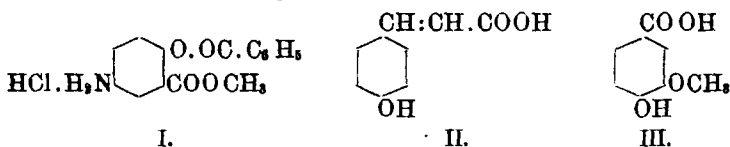
Nachdem der eine von uns<sup>3)</sup> noch auf Anregung von A. Einhorn vor Jahren aus Salicylsäure das Chlorhydrat des ( $\alpha$ -)m-Aminobenzoylsalicylsäure-methylesters (I.) dargestellt hatte und bei demselben eine ausgesprochen deutliche cocainähnliche, d. h. anästhesierende Wirkung konstatieren konnte, wurden diese Versuche nunmehr auch auf andere aromatische Phenol-carbonsäuren ausgedehnt. In vorliegender Arbeit wählten wir zum Ausgangspunkt unserer Synthesen die Paracumarsäure (II.) und die Vanillinsäure (III.), um festzustellen, ob die längere Seitenkette, die Paraständigkeit von Carboxyl und Hydroxyl und die Gegenwart von Methoxyl von irgend welchem Einfluß auf die physiologische Wirkung der synthetischen Produkte

<sup>1)</sup> v. Konek: Über ein neues Selenoxyd. Mathem.-naturwiss. Anz. Akad. d. Wiss., Budapest, 32, 36. — Ch. Z. 1913.

<sup>2)</sup> Vorgelegt der Akademie der Wissenschaften, Budapest. Ch. Z. 1914, 1195. — Vergleiche auch die gleichbetitelt Inaug.-Dissertation von E. Pacsu, Budapest 1914.

<sup>3)</sup> F. v. Konek: Über einige Derivate der asymmetrischen m-Nitrosalicylsäure. Math.-Naturwiss. Anz. d. Akad. d. Wiss., Budapest 14, 16.

sind. Der Weg und Gang der Synthese war im großen und ganzen derselbe wie bei der Salicylsäure<sup>1)</sup>.



#### Paracumarsäure.

Die Paracumar- oder *p*-Oxy-zimmtsäure läßt sich am besten aus *p*-Oxy-bittermandelöl nach Perkin bereiten. Nachdem die Ausbeuten nach Literaturangaben<sup>2)</sup> zumeist viel zu wünschen übrig lassen, haben wir folgendes Verfahren zur Darstellung größerer Mengen der Säure ausgearbeitet: Man gibt in einen mit Rückfluß versehenen Jenaer Kolben von 1 1/2 l Kapazität ein inniges, feingepulvertes Gemenge von 40 g *p*-Oxy-benzaldehyd und 64 g entwässertem Natriumacetat und übergießt mit 100 g Acetanhydrid. Man erhitzt 24 Stunden lang auf 140—150° und rührt die sich bräunende Masse zeitweilig mit einem Glasstabe kräftig durch. Sodann läßt man auf 100° erkalten und fügt zu dem nunmehr rotbraun gefärbten, halbflüssigen Produkt 1 l kochendes Wasser, worauf sich die gebildete, gelbe Acetyl-paracumarsäure sofort ausscheidet. Man filtriert, wäscht mit Wasser gut aus und verseift durch kurzes Kochen mit 1 1/2 l verdünnter Natronlauge. Aus der abgekühlten Flüssigkeit scheidet überschüssige, verdünnte Salzsäure gelbe Paracumarsäure ab. Dieses Rohprodukt wird mit 2—2 1/2 l Wasser aufgekocht, schwärzliche, harzige Produkte abfiltriert, mit reinem Calciumcarbonat saturiert und mit Tierkohle entfärbt. In der filtrierten Lösung wird das Calciumsalz mit Salzsäure zersetzt und die abgeschiedene Cumarsäure noch zweimal aus viel kochendem Wasser krystallisiert. Die nunmehr, in fast vollkommen weißen Nadeln krystallisierte Säure schmilzt unter zersetzendem Aufschäumen bei 206°. — Es ist uns auf diese Weise durch Perkinisieren von *p*-Oxy-benzaldehyd gelungen, aus 40 g Aldehyd bis zu 28 g Säure herauszubringen.

Paracumarsäure-methylester<sup>3)</sup>. Der Ester läßt sich in einer Ausbeute bis zu 80 % erhalten, wenn man in die absolut-methylalkoholische Lösung der Cumarsäure trockenes Salzsäuregas bis zur

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Tiemann und Herzfeld, B. 10, 63 [1877]. — Eigel, B. 20, 2529 [1887]. — Zincke: A. 322, 234.

<sup>3)</sup> Zincke: A. 322, 223.

Sättigung und Wiederabkühlung der Lösung einleitet und die purpurgefärbte Flüssigkeit nach 12-stündigem Stehen in eine gut gekühlte Lösung von überschüssigem Kaliumcarbonat langsam einträufelt. Der Ester scheidet sich aus Alkohol in schönen, schneeweißen, starkglänzenden, tafelförmigen, kleinen Krystallen aus, die bei 136—137° schmelzen. Leicht löslich in Äther; der nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Ester ist von sehr angenehmem, an Äpfel erinnernden Duft. Aus Petroleumäther erhält man lange weiße Nadeln.

*p*-Nitrobenzoyl-paracumarsäure-methylester,  
 $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ .

Im starkwandigen Stöpselglase werden 2 g Paracumarsäuremethylester in einer Lösung von 0.5 g Natronlauge in 50 ccm Wasser aufgelöst und zu der gelben Flüssigkeit 2.2 g — etwas mehr als ein Molekül — *p*-Nitrobenzoylchlorid in 50 ccm Äther hinzugefügt und das gut verschlossene Gefäß  $\frac{1}{2}$  Stunde lang auf der Maschine geschüttelt. Das Reaktionsprodukt scheidet sich in Form eines weißen, gelatinösen Niederschlages aus. Dasselbe wird am Filter zuerst mit verdünnter Lauge, darauf mit Wasser gründlich ausgewaschen und auf Ton getrocknet. Die neue Verbindung krystallisiert aus Essigsäureanhydrid in schneeweißen, zu Rosetten gruppierten, seideglänzenden, mikroskopisch feinen Nadelchen, die ohne Zersetzung bei 203° schmelzen. Ausbeute 3.3 g.

0.1436 g Sbst.: 0.3276 g  $\text{CO}_2$ , 0.0530 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2063 g Sbst.: 8.0 ccm feuchten N (18°, 748 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. C 62.36, H 4.00, N 4.28.  
 Gef. » 62.21, » 4.10, » 4.38.

Der *p*-Nitrobenzoyl-paracumarsäure-methylester ist unlöslich in Ligroin, Petroleumäther, Benzol und Äther. Chloroform löst nur schwer, Weingeist fast garnicht. Gut löslich in Eisessig und Essigsäureanhydrid. Durch kurzes Kochen mit Säuren wird er nicht verändert; Laugen hingegen verseifen rasch unter intensiver Rotfärbung der Lösung.

*p*-Aminobenzoyl-paracumarsäuremethylester,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ .

Die Reduktion des Nitroesters läßt sich am zweckmäßigsten mit absolut alkoholischer Salzsäure und Zinn bewerkstelligen. Man suspendiert 1 g feingepulverten Nitroester in 30 ccm mit trockenem Salzsäuregas gesättigten absoluten Alkohol und erwärmt auf dem Wasserbade. Zu der eine milchähnliche Emulsion zeigenden Flüssigkeit fügt

man von Zeit zu Zeit die zur Amidierung der Nitrogruppe erforderliche Menge feinkörniges Zinnmetall hinzu und achtet — unter zeitweisem Anwärmen auf dem Wasserbade — darauf, daß die Wasserstoff-Entwicklung immer lebhaft bleibe. In ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stunde ist das Zinn vollständig gelöst und die milchige Trübung verschwunden; man filtriert und kühlt die klare Lösung auf Eis ab. Nach einiger Zeit beginnt sich das *p*-Aminobenzoyl-paracumarsäure-methylester-Chlorhydrat als weißer Niederschlag auszuscheiden, der abfiltriert, mit verdünnter alkoholischer Salzsäure ausgewaschen, aus heißem, stark salzsaurem Wasser in Gestalt langer weißer Nadeln herauskommt, die sich bei 205° rötlich verfärben und bei 215° unter Aufschäumen zersetzen. Ausbeute 0.7 g. Charakteristisch für das Chlorhydrat ist seine Schwerlöslichkeit in Wasser; 0.5 g Salz erforderten zur Lösung 900 g kochendes, salzsaures Wasser. Das Sulfat kristallisiert in kurzen weißen Nadeln und ist noch schwerer löslich als das Chlorhydrat. — Die freie Aminbase gewinnt man, indem in seine siedende Lösung konzentriertes Ammoniak getropft wird. Das abgeschiedene Produkt wird aus seiner weingeistigen Lösung durch Auspritzen mit Wasser gewonnen und schmilzt ohne Zersetzung bei 168—169°.

0.1354 g Sbst.: 0.3417 g CO<sub>2</sub>, 0.0626 g H<sub>2</sub>O. — 0.1942 g Sbst.: 8.32 ccm feuchten N (21°, 766 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 68.65, H 5.08, N 4.71.

Gef. » 68.82, » 5.13, » 4.89.

Der Aminoester ist in Weingeist und Benzol leicht löslich, in Äther fast, in Wasser ganz unlöslich.

*p*-Nitro-hydrozimmtsäure,  $\beta$ -(4-Nitro-phenyl)-propionsäure.

Nach Angaben der Literatur<sup>1)</sup> entstehen beim Nitrieren der Hydrozimmtsäure bei 0° zwei isomere Nitroderivate: *ortho*- und *para*, deren Trennung durch oftmaliges Umkrystallisieren gelingen soll. Als wir die Nitrierung nach dieser Vorschrift versuchten, stellte sich heraus, daß Salpetersäure bei 0° auf Hydrozimmtsäure überhaupt nicht einwirkt, selbst bei gewöhnlicher Temperatur konnte die Bildung eines Mononitroderivates nicht beobachtet werden, geschweige denn die eines Dinitroderivates. Wir nahmen behufs Nitrierung die zehnfache Menge an rauchender Salpetersäure — in der Literatur ist ihre Menge nicht vermerkt — und gelangten nach langen Versuchen, nicht bei 0°, sondern bei 85° zur *para*-Säure und konnten sie schließlich auch in einfacher Weise von der *ortho*-Verbindung trennen. Unser Ver-

<sup>1)</sup> Glaser-Buchanan: Z. 1869, 193. — Beilstein-Kuhlberg: A. 163, 132.

fahren ist kurz das folgende: Man übergießt 30 g Hydrozimsäure mit einem Gemenge aus 300 g konzentrierter Salpetersäure (spezifisches Gewicht = 1.5) und 30 g rauchender Salpetersäure und erwärmt unter fortwährendem Rühren auf 85°. Die purpurrote Lösung wird nach beendeter Reaktion sofort in 2 l Eiswasser gegossen; nach zweistündigem Stehen wird das abgeschiedene gelbe Produkt abgutscht und solange mit Wasser ausgewaschen, bis dieses säurefrei abläuft. Dieses Rohprodukt schmilzt vakuumtrocken zwischen 120° und 154°, ist also ein Gemisch isomerer Körper. Die in der Literatur angegebene Trennungsmethode ist nicht verwendbar, nachdem wir uns überzeugt hatten, daß selbst achtmaliges Umlösen nicht genügt, um *Ortho* vollständig von *Para* zu trennen, abgesehen von den damit verbundenen Zeit- und Materialverlusten. Indem wir die Eigenschaft der *para*-Säure, daß sie sich in Wasser schwerer als ihr Isomeres löst — benutzten, konnten wir die Trennung in ganz einfacher Weise ausführen. Zu diesem Zwecke löst man das Rohprodukt in 1½ l siedendem Wasser und kühlt auf 65° ab. Bei dieser Temperatur erreicht die Abscheidung der *para*-Säure praktisch ihr Ende. In der rasch filtrierten Lösung beginnt nunmehr bei weiterer Abkühlung die Ausscheidung der *ortho*-Verbindung, die sich durch Eindampfen beschleunigen und vervollkommen läßt. Auf diese Weise gelingt schon mit einmaligem Aufkochen eine praktisch vollständige Trennung der beiden Isomeren, die sofort auch die richtigen Schmelzpunkte zeigen, — *ortho* 113° und *para* 163°, — die sich auch durch öfteres Umkrystallisieren nicht mehr erhöhen. Die Ausbeuten betragen 19.3 g *para*- und 8.8 g *ortho*-Säure; es verwandelten sich also bei dieser Nitrierung bei 85° ca. 63 % der Hydrozimsäure in *para*- und 30 % in *ortho*-Nitroverbindung.

*p*-Nitro-hydrozimsäurechlorid,  $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ .

Wurde nach dem allgemeinen Verfahren von H. Meyer aus der Säure mit Thionylchlorid in der Weise bereitet, daß erstere mit der vierfachen Menge des Chlorids 1½ Stunden lang auf dem Wasserbade gelinde erwärmt und das überschüssige Chlorid im Vakuum entfernt wurde. Das gesuchte Säurechlorid hinterbleibt als schwach rötlich-braunes Öl, welches zu weiteren synthetischen Versuchen genügend rein ist; da bekanntlich der Vorteil der Thionylchlorid-Methode gerade darin besteht, daß sich keine festen Nebenprodukte bilden. In der Kältemischung erstarrt das Öl und schmilzt dann bei 34–35°. Unter gewöhnlichen Druck erhitzt, zersetzt es sich unter Schwarzfärbung. Bei der Destillation im Vakuum siedet es bei 16 mm zwischen 189–192° über und erstarrt sofort im Kühler.

0.0668 g Subst. verbrauchten 3.2 ccm  $\frac{1}{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. Cl 16.60. Gef. Cl 16.96.

Das Chlorid ist spielend löslich in den üblichen aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowie auch in Äther.

*p*-Nitro-hydrocinnamoyl-paracumarsäure-methylester,  
NO<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH:CH.COOCH<sub>3</sub>.

Dieser Phenolester wird aus Paracumarsäuremethylester und *p*-Nitro-hydrocinnamoylchlorid in genau derselben Weise gewonnen wie der weiter oben beschriebene *p*-Nitrobenzoyl-paracumarsäuremethylester. Das Produkt schmilzt bei 131—132°. Zur Analyse wird aus Weingeist krystallisiert.

0.1462 g Subst.: 0.3436 g CO<sub>2</sub>, 0.0628 g H<sub>2</sub>O. — 0.2147 g Subst.: 7.5 ccm feuchten N (20°, 766 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 64.19, H 4.82, N 3.94.

Gef. » 64.09, » 4.77, » 4.01.

Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in weißen Nadeln. Kurzes Kochen mit Säuren verändert sie nicht; Laugen verseifen unter Rotfärbung der Lösung. Kalt löslich in Benzol und Chloroform, beim Erwärmen in Alkohol, Eisessig und Essigsäureanhydrid; schwer löslich in Äther und Ligroin.

*p*-Amino-hydrocinnamoyl-paracumarsäure-methylester,  
NH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH:CH.COOCH<sub>3</sub>.

Die Reduktion des Nitroesters führt man in derselben Weise aus wie bei der entsprechenden Benzoylverbindung. 1 g Nitroester wird in 25 ccm gesättigter, absolut-alkoholischer Salzsäure in der Wärme mit der erforderlichen Menge granuliertem Zinn in kleinen Partien reduziert. Nachdem das Metall gelöst ist, verdünnt man mit viel Wasser und fällt zu wiederholten Malen mit H<sub>2</sub>S. Beim Einengen der filtrierten Lösung scheidet sich der gebildete Aminoester als Chlorhydrat bereits in der Wärme krystallinisch ab und wird aus siedendem, mit alkoholischer HCl gut angesäuertem Wasser umkrystallisiert. Das Salz zersetzt sich gegen 250°, erweicht aber unter Rotfärbung schon bei weit tieferer Temperatur. Ausbeute 0.5 g. — Schwer löslich in Wasser; 0.5 g Substanz erfordern ca. 300 g siedendes, salzsauer gemachtes Wasser. Das Sulfat krystallisiert in weißen, mikroskopischen Nadelchen und ist ebenso schwer löslich wie das salzsaure Salz. Aus der heißen Lösung dieses Salzes scheidet konzentriertes Ammoniak die freie Base als krystallinischen Niederschlag ab, den man zweckmäßig aus siedendem Weingeist krystallisiert. So erhält

man die neue Verbindung in langen, weißen Nadeln, die bei 153—154° ohne Zersetzung schmelzen.

0.1512 g Sbst.: 0.3893 g CO<sub>2</sub>, 0.0808 H<sub>2</sub>O. — 0.1804 g Sbst.: 7.1 ccm feuchten N (20.5°, 759 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 70.11, H 5.88, N 4.80.

Gef. » 70.22, » 5.93, » 4.45.

Die Verbindung ist in Alkohol und Benzol gut, in Äther schwer und in Wasser unlöslich.

### 3-Methoxy-4-oxy-5-nitro-benzoylchlorid (5-Nitro-vanillinsäurechlorid) (IV.).

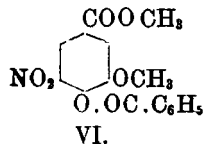
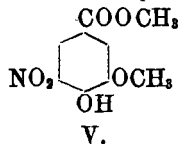
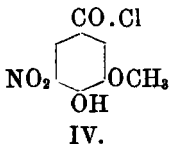
Die zur Bereitung dieses Säurechlorids nötige 5-Nitro-vanillinsäure kann nach der Angabe Vogls<sup>1)</sup> in einer Ausbeute von 62 % aus Vanillin erhalten werden, wenn man bei 0° in 5-Nitro-vanillin überführt, aldoximiert und das Aldoxim mit siedendem Essigsäureanhydrid zum Nitril entwässert, welches sich durch Kochen mit konzentrierter Kalilauge in die entsprechende Säure, die 5-Nitro-vanillinsäure, überführen läßt, die aus der kalischen Lösung durch überschüssige Schwefelsäure gefällt und aus siedendem Eisessig krystallisiert wird. — Man erhält das 5-Nitro-vanilloylchlorid sofort rein, wenn man diese Säure in der 5-fachen Menge Thionylchlorid 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und das überschüssige Schwefligsäurechlorid im Vakuum entfernt. Im Kolben bleibt ein gelb gefärbter, fester Körper, das 5-Nitro-vanillinsäurechlorid, zurück, welches weiter zu reinigen überflüssig ist. Es schmilzt bei 93—94°.

0.0282 g Sbst. verbrauchten 1.21 ccm  $\frac{1}{10}$ -AgNO<sub>3</sub>-Lösung. Chlor (gef.) = 15.21 %, Chlor (ber. für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>5</sub>NCl) = 15.31 %.

Das Säurechlorid ist in Benzol reichlich, weniger in Ligroin und Äther, fast gar nicht in Petroleumäther löslich.

### 3-Methoxy-4-oxy-5-nitro-benzoesäure-methylester (5-Nitro-vanillinsäure-methylester) (V.).

Man erhält den Ester aus dem entsprechenden Säurechlorid durch kurzes Erwärmen mit absolutem Methylalkohol. Aus heißem Alkohol



lichtgelbe, stark glänzende, feine Nadeln, welche ohne Zersetzung bei 148—149° schmelzen.

<sup>1)</sup> M. 20, 391.

0.1282 g Sbst.: 0.2240 g CO<sub>2</sub>, 0.0472 g H<sub>2</sub>O. — 0.1382 g Sbst.: 7.8 ccm feuchten N (18.5°, 747 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 47.56, H 3.99, N 6.17.  
Gef. » 47.72, » 4.09, » 6.34.

Die Verbindung ist gut löslich in Benzol und Alkohol, weniger in Ligroin und gar nicht in Äther.

### 3-Methoxy-4-benzoyloxy-5-nitro-benzoesäure-methylester (5-Nitro-benzoyl-vanillinsäure-methylester) (VL).

Die Benzoylierung des 5-Nitro-vanillinsäure-methylesters läßt sich auf gewöhnliche Weise — weder durch einfaches Erhitzen mit Benzoylchlorid (sogen. saure Benzoylierung), noch in natronalkalischer Lösung nach Schotten-Baumann — bewerkstelligen. Ein Blick auf das Formelbild dieses Nitroesters belehrt uns, daß die Benzoylierung wahrscheinlich wegen der Lage des zu benzoylierenden Phenol-Hydroxyls nicht stattfinden kann, nachdem beide *ortho*-Stellungen durch ziemlich umfangreiche Gruppen besetzt sind, somit also ein Fall sterischer Bhinderung vorliegt. — Schließlich ist uns aber die Benzoylierung unter Heranziehung der säureabspaltenden Wirkung des Pyridins doch noch gelungen. Zu diesem Zwecke lösten wir 4.2 g (1 Mol.) feingepulverten Nitro-vanillinsäureester in 20 g reinstem Pyridin Kahlbaum und tropften zu der klaren Lösung 2.6 g (etwas mehr als 1 Mol.) Benzoylchlorid. Nach 2-stündigem gelinden Erwärmen und 12-stundenlangem Stehen gießt man die rotgefärbte Flüssigkeit in mit Eis gekühlte verdünnte Schwefelsäure, wobei sich ein rotes Öl ausscheidet, welches nach kurzer Zeit zu einem gelben Kuchen erstarrt. Man verreibt mit verünnter Schwefelsäure, filtriert, wäscht mit Natronlauge (verdünnt) und darauf mit Wasser, trocknet das Rohprodukt bei 100° und krystallisiert es aus siedendem Alkohol um. Ausbeute 4.2 g, Schmp. 124–125°.

0.1322 g Sbst.: 0.2820 g CO<sub>2</sub>, 0.0478 g H<sub>2</sub>O. — 0.2150 g Sbst.: 8 ccm feuchten N (19°, 746 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>7</sub>N. Ber. C 57.98, H 3.95, N 4.23.  
Gef. » 58.17, » 4.01, » 4.33.

Die neue Verbindung krystallisiert aus Alkohol in licht gelbbraunen, glitzernden Nadeln. In Benzol schon in der Kälte, in Äther, Ligroin und Eisessig in der Wärme löslich. — Längere Zeit mit Säuren erhitzt, zersetzt sich die Verbindung unter Abscheidung von Benzoesäure. Tropft man in ihre heiße, weingeistige Lösung Natronlauge, so zerfällt sie unter intensiver Rotfärbung und Entwicklung des charakteristischen Benzoeäther-Geruchs.



3-Methoxy-4-benzoyloxy-5-amino-benzoessäure-methylester  
(5-Amino-benzoyl-vanillinsäure-methylester).

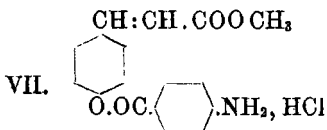
Die Reduktion des Nitroesters führt man in derselben Weise durch wie in den vorangehenden Analogiefällen, indem man 1 g in mit trockenem Salzsäuregas gesättigtem absolutem Alkohol unter gelindem Anwärmen auf dem Wasserbade in Lösung bringt und die erforderliche Menge granulierten Zinns partienweise hinzufügt. Nach Beendigung des Eintragens verdünnt man die abgekühlte Lösung mit Wasser und übersättigt unter guter Kühlung mit Natronlauge. Der Aminoester scheidet sich als graugefärbte Masse ab, welche filtriert und einige Male mit Äther ausgekocht wird. Der Äther läßt den 5-Amino-benzoylvanillinsäure-methylester in fast weißen, nadelförmigen Krystallen zurück, der, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 188—190° schmilzt. Ausbeute 0.5 g.

0.1399 g Sbst.: 0.3282 g CO<sub>2</sub>, 0.0623 g H<sub>2</sub>O. — 0.1967 g Sbst.: 8.2 ccm feuchten N (20°, 761 mm).

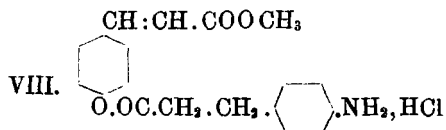
C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 63.76, H 5.02, N 4.65.  
Gef. » 63.98, » 4.95, » 4.74.

Die Verbindung ist gut löslich in heißem Alkohol und Benzol, schwerer in Äther; in Wasser ist sie unlöslich. Behufs Darstellung des Chlorhydrats löst man das Amin in heißem, salzsaurem Wasser, fügt konz. Salzsäure hinzu, worauf sich bald das Salz abzuscheiden beginnt. Aus heißem, gut mit Salzsäure angesäuertem Wasser erhält man die Verbindung in weißen Nadeln, welche sich in der Capillare des Schmelzpunktapparates gegen 200° rot färben und bei 236—240° unter Aufschäumen zersetzen. Das Chlorhydrat löst sich selbst in siedendem Wasser nur schwierig. Auch das Sulfat, welches in kurzen, mikroskopischen Nadelchen krystallisiert, zeigt dieselbe Schwerlöslichkeit.

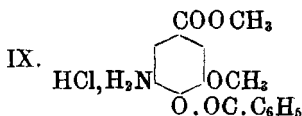
Nachdem wir also — ausgehend von der Paracumarsäure und der Vanillinsäure als Grundsubstanzen — die folgenden drei cocain-ähnlich aufgebauten Derivate durch Synthese erhalten hatten:



*p*-Aminobenzoyl-paracumarsäure-methylester-Chlorhydrat



*p*-Aminohydrocinnamoyl-paracumarsäure-methylester-Chlorhydrat



5-Amino-benzoylvanillinsäure-methylester-Chlorhydrat

interessierte uns in erster Reihe selbstverständlich ihr physiologisches Verhalten. Ausführliche physiologisch-pharmakologische Versuche konnten wegen Substanzmangels bisher leider noch nicht durchgeführt werden, doch soviel konnten wir bereits konstatieren, daß diese Verbindungen auf die unverletzte Epidermis ohne Wirkung sind, und daß sie die spezifische, anästhesierende Wirkung des Cocains — selbst nach längerer Wirkung —, z. B. auf der Zunge, nicht zeigen. Dieser Umstand schließt aber das Vorhandensein irgend einer anästhetischen Wirkung noch nicht vollkommen aus, denn es wäre wohl möglich, daß sie auf offener Wunde, unter die Haut gespritzt oder per os in den Organismus eingeführt, eine — wenn auch schwächere — cocain-ähnliche Wirkung zeigen könnten. Vorläufig sind wir bemüht, die Ursache des Verschwindens bzw. des Abklingens der anästhesierenden Kraft dieser Verbindungen in ihrer von den bisher bekannten künstlichen Cocainen abweichenden und wesentlich verschiedenen Struktur zu suchen. Vergleicht man nämlich die chemische Konstitution dieser synthetischen Produkte mit derjenigen des von dem einen von uns dargestellten »*asymm. m-Amino-benzoyl-salicylsäure-methylester-Chlorhydrats*«<sup>1)</sup> — welches eine ausgesprochene Cocainwirkung zeigt —, so ist das Ausbleiben dieser physiologischen Wirkung wohl in der Paraständigkeit von Hydroxyl und Carboxyl, oder in der längeren Seitenkette bzw. der darin enthaltenen Doppelbindung, oder aber in dem Vorhandensein einer Methoxygruppe begründet.

Bezüglich letzterer wissen wir, daß — von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen — der Eintritt der Methoxygruppe in das Molekül im allgemeinen immer eine Abschwächung bzw. Aufhebung der physiologischen Wirkung nach sich zu ziehen pflegt. So ist z. B. die Strychninwirkung in dem durch den Eintritt eines zweiten Methoxyls entstandenen Brucin ganz wesentlich abgeschwächt; das durch Methoxyleintritt aus dem Narkotin entstandene Hydrastin zeigt auch nicht die geringste narkotisierende Wirkung mehr; das Propäsin — der *p*-Aminobenzoessäure-propylester — ist ein starkes, auf die Schleimhäute wirkendes Anästhetikum, während die entsprechende, aus Guajacol bereitete — also um ein Methoxyl reichere — Verbindung in ihrer physiologischen Wirkung bereits um vieles schwächer ist. Zieht man diese und ähnliche praktische Erfahrungen und Beobachtungen heran, so läßt sich das Fehlen einer deutlichen Cocainwirkung unseres Vanillinsäurederivates als Analogiefall deuten und verstehen. Was nun die doppelte Bindung in den Paracumarsäure-Derivaten anlangt, so wissen wir, daß sie eher zur Vertiefung, als zur Abschwächung der physio-

<sup>1)</sup> F. v. Konek, l. c.

logischen Wirkung führt; so ist z. B. Neurin zirka zwanzigmal giftiger als Cholin, *p*-Conicein ein um vieles stärkeres Toxicum als Coniin usw. So erübrigte also nur noch die durch die lange Seitenkette noch vergrößerte Entfernung — Paraständigkeit von Carboxyl und Hydroxyl als strukturelle Trägerin der Wirkungslosigkeit unserer Paracumarsäure-Derivate. Daß dieser Umstand von Belang ist, geht schon aus dem Vergleich mit den weiter oben erwähnten benzoylierten Amino-salicylsäureestern hervor, welche ihrer Wirkung nach synthetische Cocaine von stark reizender Wirkung sind. Im allgemeinen scheint — den bisherigen praktischen Erfahrungen nach zu urteilen — die *ortho*-Stellung in diesem Spezialfalle physiologisch günstiger als die *para*-Gruppierung zu wirken. Doch sind noch zahlreiche synthetische und praktische Versuche nötig, um die Sachlage endgültig zu klären, und berechtigen die aus unseren — nach dem Cocainschema synthetisierten — Paracumar- und Vanillinsäure-Derivaten gezogenen Analogieschlüsse noch keineswegs zu einem endgültigen Urteil.

**98. Fritz von Konek und Richard Mitterhauser:  
Über Synthese einiger neuer Naphthyl-pyrazolone<sup>1)</sup>.**

[Aus dem III. Chemischen Institut der Universität Budapest.]

(Eingegangen am 22. Februar 1918.)

Während die Zahl der Aryl-pyrazolone und -pyrazole, seit ihrer ersten, im Jahre 1883<sup>2)</sup> bewerkstelligten Synthese, eine sehr große ist und dieses Gebiet mit zu den intensivst bearbeiteten Abschnitten der Heterocycla gehört, sind Pyrazole mit kondensierten Arylresten, Naphthyl-, Anthracyl- und Phenanthryl-Kombinationen verhältnismäßig nur noch recht wenig bekannt. Außer Knorr, dem Vater der Pyrazolchemie, der die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-5-pyrazolone darstellte, finden sich in der einschlägigen Literatur nur ganz vereinzelte Nachfolger auf diesem Spezialgebiete.

Im Folgenden beschreiben wir kurz einige von uns synthetisch gewonnene neue Naphthyl-pyrazolone.

<sup>1)</sup> Vorgelegt der Akad. der Wissensch. Budapest. — Vergl. auch Ch. Z. 1914, 1195 und die gleichnamige Inaug.-Dissertat. von R. Mitterhauser, Budapest. 1914.

<sup>2)</sup> L. Knorr, B. 16, 2597 [1883].