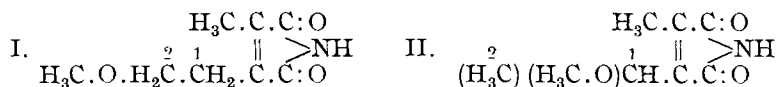


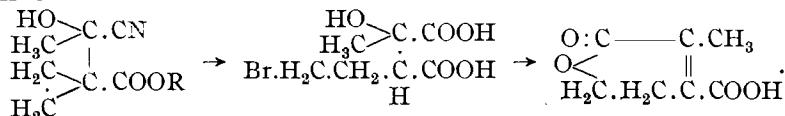
**171. William Küster, Hermann Maurer und Albert Palm:
Über Derivate des α -Methyl- α' -acetyl-bernsteinsäure-esters, ein Beitrag
zur Aufklärung der Konstitution des Hämatorporphyrins.**

[Aus d. Laborat. für Organ. u. pharmazeut. Chemie d. Techn. Hochschule zu Stuttgart.]
(Eingegangen am 27. März 1926.)

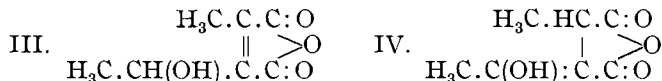
Dem bei der Oxydation des Hämatorporphyrin-dimethyläthers neben 2 Mol. Hämaminsäure entstehenden methoxylierten Imid $C_9H_{11}O_3N$ vom Schmp. 59⁰¹) kommt nach dem Bilde von R. Willstätter²⁾ für das Hämatorporphyrin die Konstitution I, nach unseren Vorstellungen³⁾ die Konstitution II zu.



Für letztere Auffassung haben sich nun weitere Anhaltspunkte ergeben. Zunächst liegt ein zur Reihe der Methyl-[2-oxy-äthyl]-maleinsäure (Derivat von I) gehöriges Fumarsäure-Derivat in dem durch Verseifung des Oxynitrils des Acetyl-cyclopropansäure-esters mit Bromwasserstoffsäure bei 140⁰ entstehenden Lactons vom Schmp. 202⁰ vor⁴⁾, auf welchen Stoff wir beim Abbau des Hämatorporphyrin-dimethyläthers, d. h. beim Verseifen des Imids $C_8H_{11}O_3N$ vom Schmp. 59⁰ nicht gestoßen sind:



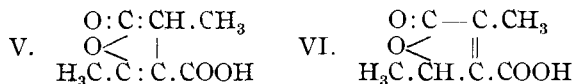
Denn hierbei wurde unter Abspaltung des Methyls ein bei 175⁰ schmelzender isomerer Stoff $C_7H_8O_4$ erhalten, für den wir die Konstitution als Maleinsäure- oder als Itaconsäure-Derivat (III und IV) in Erwägung gezogen hatten:



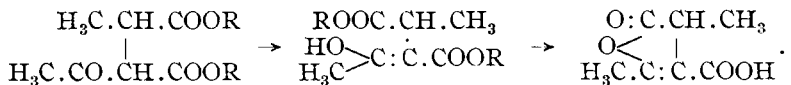
Nun hat sich aber herausgestellt, daß dieser Stoff zwar das Hauptprodukt der Reaktion ist, daß aber daneben in sehr kleinen Mengen zwei mit Wasserdämpfen flüchtige Stoffe auftreten. Der eine derselben erweist bereits durch seinen charakteristischen Geruch seine Zugehörigkeit zur Klasse disubstituierter Maleinsäuren, der andere konnte krystallisiert erhalten und sein Schmelzpunkt bei 152⁰ liegend festgestellt werden. Zu einer Analyse reichte die Menge nicht aus, und so bleibt unentschieden, ob eine Säure oder ob ihr Anhydrid vorliegt. Doch wird durch diesen Befund der Zusammenhang der bei der Verseifung des jedenfalls maleinoiden Imids $C_8H_{11}O_3N$ (II) entstehenden Stoffe klar. Zunächst wird sich unter Abspaltung von Ammoniak die Methyl-methoxyäthyl-maleinsäure bilden, die dann zur maleinoiden Itaconsäure umgewandelt wird, welche das Methyl verliert (IV). Diese wird sich weiter in die fumaroide Itaconsäure umlagern, die als γ -Oxysäure ein Lacton gibt (V), und schließlich wird das Fumarsäure-Derivat ebenfalls als Lacton entstehen (VI).

¹⁾ H. 94, 172 [1915], 133, 132 [1924]. ²⁾ H. 87, 435 [1913].

³⁾ B. 58, 1022 [1925]. ⁴⁾ H. 145, 63 [1925].



Dem bei der Verseifung des Imids $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ entstehenden Hauptprodukt käme danach die Konstitution V oder VI zu. Nun ist es sicher, daß der von Sprankling⁵⁾ durch Verseifung eines unter Abspaltung von Alkohol aus dem α -Methyl- α' -acetyl-bernsteinsäure-ester hervorgehenden Lacton-esters, dessen Darstellung wir wesentlich verbessern konnten, erhaltenen Lactonsäure $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$ die Konstitution V zukommt:



Diese Lactonsäure ist nun, obgleich auch ihr Schmelzpunkt bei 175° liegt und obgleich auch das Ammoniak-Anlagerungsprodukt denselben Schmelzpunkt (160°) wie das aus dem Hauptprodukt nach der Verseifung des Imids $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ entstehenden Stoffes zeigt, nicht identisch mit dem analytisch gewonnenen. Denn der Misch-Schmelzpunkt der beiden bei 175° schmelzenden Stoffe liegt etwa 25° tiefer, und das synthetisch gewonnene Produkt hatte nur 1 Mol. Ammoniak addiert, das auf analytischem Wege erhaltene deren zwei. Hier wird also der Lactonring leicht gesprengt, dort nicht, was mit der Bindung an das tertiäre Kohlenstoffatom in V seine Erklärung findet. Auch durch schwache Laugen wird dieses Lacton nicht aufgespalten. So bleibt also für den aus dem Hämatoporphyrin-dimethyläther über das Imid $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ erhaltenen Stoff die Konstitution VI übrig, und dafür, daß ihm dieses Bild zugewiesen werden darf, haben sich noch einige weitere Anhaltspunkte ergeben.

Der α -Methyl- α' -acetyl-bernsteinsäure-ester läßt sich durch Phosphorpentachlorid in einen zweckmäßig als α, γ -Dimethyl- γ -chloritaconsäure-ester zu bezeichnenden Stoff überführen, der verseift werden kann. Die Säure gibt bei der Destillation im Vakuum das Anhydrid, bei gewöhnlichem Druck findet aber eine Umwandlung statt, die offenbar zum Maleinsäure-Derivat führt; während aber das Chlor am tertiären Kohlenstoff der Itaconsäure außerordentlich fest haftet, so daß eine Herausnahme ohne Zerstörung des ganzen Moleküls nicht möglich ist, läßt das chlorierte Maleinsäure-Derivat beim Erhitzen mit Barytwasser die Herausnahme des Chlors zu, und dann bildet sich unter der Wirkung des Alkalis die Fumarsäure bzw. deren Lacton, das nun mit VI, d. h. mit dem auf analytischem Wege erhaltenen Stoff $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$, identisch sein dürfte. Wir können allerdings dieses Resultat noch nicht mit Sicherheit feststellen, da bei der Destillation der Chlor-itaconsäure große Verluste entstanden und die erhaltene Menge zur Identifizierung nicht ausreichte.

In einer weiteren Versuchsreihe glückte auch die Verseifung des Methyl-acetyl-bernsteinsäure-esters über eine Estersäure zur Methyl-acetyl-bernsteinsäure selbst. Da das Präparat unscharf bei $105-110^\circ$ schmolz, dürfte ein Gemisch vorliegen, bedingt durch die Asymmetrie an den α' -Kohlenstoffatomen; denn, da keine Eisenchlorid-Reaktion eintrat, liegt nur die Keto-Form vor, die Formen der α, γ -Dimethyl- γ -oxyitaconsäuren (IV) sind demnach in dem Gemisch nicht enthalten.

⁵⁾ Soc. 71, 1162 [1897].

Beschreibung der Versuche.

I. α -Methyl- α' -acetyl-bernsteinsäure-ester

wurde in der von F. Arndt⁶⁾ angegebenen Apparatur zur Gewinnung der Dehydracetsäure im Sieden erhalten, wobei der sich abspaltende Alkohol bei 78–80° übergang, in 5 Stdn. ca. 50%, in 10 Stdn. 85% der theoretisch berechneten Menge. Durch Verseifung des Rückstandes mit kochender verd. Salzsäure, Eindampfen und Umkrystallisation des restierenden Krystallbreis aus heißem Wasser wurde die Lactonsäure $C_7H_8O_4$ vom Schmp. 175°, die Sprankling kurz beschrieben hat, gewonnen. Sie ist in Alkohol, Äther, Eisessig und heißem Wasser leicht löslich.

0.1281 g Sbst. verbrauchten 8.16 ccm n_{10} -NaOH; ber. für $C_7H_8O_4$ einbasisch 8.21 ccm. Mit n -KOH war die Aufspaltung des Lactonringes nicht zu erreichen, das durch Neutralisation erhaltene Kaliumsalz enthielt 19.95% K, ber. 20.1 für $C_7H_7O_4K$.

0.0916 g Sbst. (110°): 0.0408 g K_2SO_4 .

Mit $2-n$. NaOH gelang die Spaltung. 0.1612 g Sbst. wurden in 3 ccm der Lauge (Fakt. 0.82) gelöst und der Überschuß mit n_{10} -HCl zurücktitriert. Verbraucht 20.67 ccm n_{10} -NaOH, ber. für $C_7H_8O_4$ zweibasisch 21.36.

Nach Sättigung der methylalkoholischen Lösung der Lactonsäure mit Ammoniak-Gas und Zusatz von Äther krystallisierte das Anlagerungsprodukt in feinen Nadeln aus. Schmp. 160°.

4.73 mg Sbst. (im Vakuum): 0.297 ccm N (16°, 753 mm).

$C_7H_{11}O_4N$. Ber. N 8.09. Gef. N 8.14.

Der Methyl-ester wurde mit Hilfe von Diazo-methan gewonnen. Es ist ein Öl von angenehmem Geruch. Sdp. 210°.

6.37 mg Sbst. (im Vakuum): 8.67 mg AgJ.

$C_9H_{10}O_4$. Ber. CH_3 8.82. Gef. CH_3 8.69.

II. a) 35 g des Methyl-acetyl-bernsteinsäure-esters wurden mit 100 ccm 10-proz. Sodalösung drei Tage geschüttelt, dann wurde der unveränderte Ester durch Äther entzogen (11 g), die Sodalösung unter Abkühlung angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der sofort erstarrende Rückstand der ätherischen Lösung wird, aus heißem Wasser umkrystallisiert, in farblosen Nadeln vom Schmp. 66–67° erhalten.

6.804 mg Sbst. (im Vakuum): 7.83 mg AgJ. — 76.4 mg Sbst. (im Vakuum) verbrauchten 3.9 n_{10} -NaOH.

$C_9H_{14}O_5$. Ber. C_2H_5 14.36. Gef. C_2H_5 14.2; ber. einbasisch 3.78 ccm n_{10} -NaOH.

Das Silbersalz zersetzt sich spontan.

b) 2 g der Estersäure werden mit 50 ccm 25-proz. NaOH 10 Tage geschüttelt, worauf die Lösung vorsichtig angesäuert und mit Äther extrahiert wird. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird, aus heißem Wasser umkrystallisiert, in farblosen Nadeln erhalten. Schmp. 105–108°. Ausbeute 0.2 g.

27.5 mg Sbst. (im Vakuum) verbrauchten 3.32 ccm n_{10} -NaOH; ber. für $C_7H_{10}O_5$, zweibasisch, 3.16 ccm.

Die alkoholische Lösung gab mit Eisenchlorid keine Färbung.

III. Zu einer Lösung von 150 g Methyl-acetyl-bernsteinsäure-ester in 300 ccm trockenem Chloroform werden allmählich 273 g Phosphor-pentachlorid hinzugegeben, wobei gelinde Reaktion eintritt. Nach 12-stdg. Stehen wird noch 4 Stdn. am Rückflußkühler auf 50° erwärmt, dann vom etwa überschüssigen Phosphor-pentachlorid abgossen und im Vakuum das bis 70° Übergehende abdestilliert. Das zurückbleibende Säurechlorid

⁶⁾ B. 57, 1489 [1924].

wird nun unter Kühlung mit Wasser zersetzt, wobei sich ein Öl abscheidet, das in Äther aufgenommen wird. Die gewaschene ätherische Lösung wird nach dem Trocknen abdestilliert, wonach der Rückstand der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen wird. Die bei 120—135° übergehende Menge erstarrt teilweise und kann durch Destillation mit Wasserdämpfen getrennt werden. Flüchtig ist eine leicht in Äther, sehr schwer auch in heißem Wasser lösliche Säure vom Schmp. 154°, die vielleicht als α -Methyl- γ -chlor- β , γ -pentensäure angesprochen werden kann.

13.81 mg Sbst. (im Vakuum): 13.29 mg AgCl. — 52.9 mg Sbst. verbrauchten 2.97 ccm n_{10}° -KOH.

$C_8H_9O_4Cl$. Ber. Cl 23.91. Gef. Cl 23.81. Ber. einbasisch 3.56 ccm n_{10}° -KOH.

Nicht flüchtig ist die α , γ -Dimethyl- γ -chlor-itaconsäure, $HOOC \cdot CH(CH_3) \cdot C(COOH) : CCl \cdot CH_3$, löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Wasser, in Alkohol, Äther und Chloroform. Schmp. 128°.

52.06 mg Sbst. (im Vakuum): 38.49 mg AgCl.

$C_7H_7O_4Cl$. Ber. Cl 18.44. Gef. Cl 18.29.

Das Ammoniak-Anlagerungsprodukt (Schmp. 157°) spaltet leicht Ammoniak wieder ab; es krystallisiert in Nadeln.

7.69 mg Sbst. (im Vakuum): 0.81 ccm N (13°, 736 mm).

$C_7H_{15}O_4N_2Cl$. Ber. N 12.36. Gef. N 11.84.

Der Ester läßt sich nach 4-stdg. Erhitzen der in absol. Alkohol gelösten Säure (10 g in 50 ccm) unter Zusatz von Schwefelsäure (2 g) wie üblich gewinnen. Es ist eine angenehm riechende Flüssigkeit, die bei 216° siedet (Siwoloboff).

8.395 mg Sbst. (im Vakuum): 4.785 mg AgCl. — 2.9 mg Sbst.: 5.332 mg AgJ.

$C_{11}H_{17}O_4Cl$. Ber. Cl 14.29, C_2H_5 23.34. Gef. Cl 14.10, C_2H_5 22.63.

Durch Natriumäthylat findet kein Ersatz des Chlors, sondern Verseifung zur Säure statt; ebenso scheiterten alle Versuche, aus der Säure selbst das Chlor herauszunehmen⁷⁾.

Werden 2 g der Säure bei 15 mm destilliert, so erhält man eine Fraktion von 1.2 g, die bei 120—125° übergeht und dann rasch erstarrt. Aus Äther krystallisiert das hier vorliegende Anhydrid der Säure in zu Drusen angeordneten elliptischen Blättchen, die bei 145° schmelzen. Schon die Luftfeuchtigkeit genügt, um die Säure wieder entstehen zu lassen.

Die Destillation unter gewöhnlichem Druck ergab bei Einsatz von 3 g 0.8 g einer bei 210—215° übergehenden Fraktion. Sie besteht zum größten Teil aus dem Anhydrid der eingesetzten Säure, doch zeigt der ihr anhaftende charakteristische Geruch das Vorhandensein einer disubstituierten Maleinsäure, die dann auch im Betrage von 50 mg mit Wasserdämpfen flüchtig war. Diese wurden nun mit 10 ccm bei 60° gesättigtem Barytwasser 2 Stdn. im Sieden erhalten. Nach vorsichtigem Ansäuern ging dann ein Öl in Äther über, aus dem im Vakuum zu Drusen vereinigte, rechteckige Blättchen herauskrystallisieren, also genau die Formen wie sie der auf analytischem Wege erhaltene, in der VI. Mitteilung über Porphyrine als Anhydrid der [Oxyäthyl]-methyl-maleinsäure aufgefaßte Stoff aufwies, der aber als Lacton der [1-Oxyäthyl]-methyl-fumarsäure anzusprechen ist⁸⁾. Ein ausführlicher Bericht über die Untersuchung, die fortgesetzt werden wird, erscheint an anderer Stelle.

⁷⁾ vergl. W. Wislicenus, Böcklen und Reutte, A. 363, 345, 362 [1908].

⁸⁾ H. 133, 145 [1924].