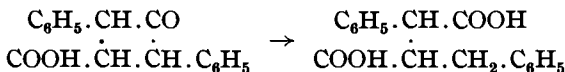


414. R. Stoermer und H. Stroh: Die Phenyl-benzyl-bernsteinsäuren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Rostock.]
(Eingegangen am 15. Oktober 1935.)

Wie in der voranstehenden Mitteilung gezeigt wurde, läßt sich die durch Abbau von α - oder γ -Truxillsäure gewonnene Diphenyl-cyclobutanon-carbonsäure durch Kochen mit Alkalien leicht zu einer zwei-basischen Säure vom Schmp. 183—184° aufspalten, die danach eine Phenyl-benzyl-bernsteinsäure sein müßte:



Eine solche Säure, allerdings vom Schmp. 176°, haben zuerst Avery und Upson¹⁾ durch Verknüpfung von Phenyl-brom-essigester mit Benzylmalonester, Verseifung und Kohlendioxyd-Abspaltung gewonnen, und viel später haben nach dem gleichen Verfahren Kögl und Becker²⁾ dieselbe Säure wiedererhalten. Die Verseifung des Esters der primär erhältlichen

dreibasischen Säure haben die genannten Autoren immer nach dem minder gebräuchlichen Verfahren durch Erhitzen mit Salzsäure im Einschlußrohr auf 180—190° vorgenommen. Verseifte man ihn mit alkohol. Kali, so erhielt man eine nicht ganz einheitliche Säure vom Schmp. etwa 170—171°, woraus mit Diazo-methan ein einheitlicher Ester vom Schmp. 89—90° erhältlich war, der, wie sich herausstellte, zu der Avery-Upsonschen Säure vom Schmp. 176° gehört. Nach den Angaben dieser Forscher soll sich die Säure nur unter großen Verlusten reinigen lassen, was wir bestätigen können. Offenbar entsteht bei der CO₂-Abspaltung aus der 3-basischen Säure, wobei ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom auftritt, ein Gemisch zweier, nur sehr schwer trennbarer, stereoisomerer Racem-Formen, dabei die 176°-er Säure in größerer Menge.

Der zu der dreibasischen Säure gehörige Ester, der bisher nur als Öl beschrieben wurde, läßt sich durch Destillation im Hochvakuum leicht ganz rein erhalten und erstarrt dann allmählich vollständig zu schneeweißen Krystallen vom Schmp. 48°.

Anders wird das Bild, wenn man die saure Verseifung des 3-basischen Esters bei tieferer Temperatur (etwa 120°) mit einem Gemisch von Eisessig und 50-proz. Schwefelsäure im offenen Gefäß vornimmt, wobei, neben sehr geringen Mengen der Säure vom Schmp. 176°, fast nur eine bei 183—184° schmelzende Säure auftritt, deren mit Diazo-methan erhältlicher Ester bei 125° schmilzt. Säure wie Ester sind identisch mit den bei der Spaltung der obigen Keton-säure gewinnbaren Produkten.

Eine Umlagerung der höher schmelzenden in die niedriger schmelzende Phenyl-benzyl-bernsteinsäure durch Erhitzen mit Salzsäure, also unter den Bedingungen der bisherigen Verseifung des Tricarbonsäure-esters, gelang nicht und wurde dann über die Anhydride versucht. Beim Behandeln mit Acetanhydrid und Natriumacetat wurde aus beiden Säuren ein und derselbe Stoff vom Schmp. 96° erhalten, der aber nicht das zugehörige Anhydrid darstellt, da bei der Verseifung keine der beiden Säuren, sondern eine neue Säure vom Schmp. 120—121° auftritt.

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **30**, 600 [1908].

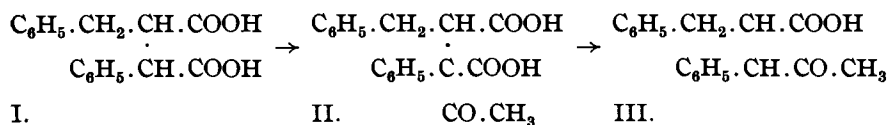
²⁾ A. **465**, 239 [1928].

Die wahren Anhydride der beiden stereoisomeren Säuren ließen sich durch Umsetzung mit Acetylchlorid erhalten, wobei jedoch nur das Anhydrid der höher schmelzenden Säure rein gefaßt wurde (Schmp. 92°); das der niedriger schmelzenden Säure blieb ölig, jedenfalls wegen einer teilweisen Umlagerung, denn bei dessen Verseifung entstanden nun beide Säuren nebeneinander, die durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Benzol getrennt und durch ihre Methylester identifiziert wurden. Damit ist zunächst die Umlagerung der 176°-er Säure in die vom Schmp. 183—184° möglich.

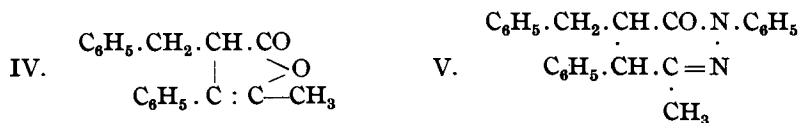
Das mit Acetanhydrid und Natriumacetat entstehende Produkt vom Schmp. 96° hat die Eigenschaften eines Lactons und wurde zunächst für das Dilacton einer Diphenyl-dibenzyl-aceton-diessigsäure gehalten, da aus Bernsteinsäure selbst ein analoges Dilacton entsteht; aber schon bei dem Verseifungsprodukt dieses scheinbaren Dilactons (Schmp. 120—121°) und bei der Molekulargewichts-Bestimmung des Lactons und der Säure gab die Analyse Zahlen, die auf eine kleinere Molekel schließen ließen.

Daß die beiden Säuren ein und dasselbe Derivat liefern, kann seinen Grund darin haben, daß entweder die eine Form in die andere vorher sich umlagert, oder daß eines der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome verloren geht. Die empirische Formel der Phenyl-benzyl-bernsteinsäure ist $C_{17}H_{16}O_4$, die des Lactons aber $C_{18}H_{16}O_2$; das durch Behandeln mit Alkali in eine Säure $C_{18}H_{18}O_3$ übergeht. Nimmt man an, daß die ursprüngliche Säure CO_2 verloren hat, so könnte die neue Säure dadurch entstanden sein, daß für ein Wasserstoffatom ein Acetyl eingetreten wäre: $C_{17}H_{16}O_4 - CO_2 - H + CO \cdot CH_3 = C_{18}H_{18}O_3$. Eine Aufklärung dieser sehr eigentümlichen Reaktion gelang durch die Überlegung, daß die Phenyl-benzyl-bernsteinsäure sowohl die Phenyl-essigsäure wie die Hydro-zimtsäure als Komponenten enthält. Jede dieser beiden Säuren wurde nun der Einwirkung von Acetanhydrid und Natriumacetat unterworfen, wobei die Hydro-zimtsäure unverändert blieb, die Phenyl-essigsäure aber Phenyl-aceton in so glatter Reaktion lieferte, daß diese Methode als bequeme Darstellung für dieses Keton empfohlen werden kann. Es war also nach Verlust eines Wasserstoffatoms ein Acetyl eingetreten, und aus der entstandenen α -Phenyl-acetessigsäure CO_2 abgespalten worden.

Überträgt man diesen Befund auf die Phenyl-benzyl-bernsteinsäure, so ergibt sich folgender Reaktions-Verlauf:



Die entstandene β -Phenyl- α -benzyl-lävulinsäure liefert nun mit dem wasser-entziehenden Mittel das Benzyl-phenyl-Derivat des β, γ -Angelicalactons (IV), das in der Tat nur noch ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält und nur in einer Racemform auftreten kann.



Eine ähnliche Acetylierung der Phenyl-essigsäure ist von Dakin³⁾ mit Hilfe von Pyridin und Acetanhydrid, wie wir dann fanden, schon vor einigen Jahren ausgeführt worden.

Das bei 96° schmelzende Angelicalacton entfärbt Permanganat und reduziert ammoniakalische Silberlösung, genau wie das nicht substituierte Angelicalacton⁴⁾. Es läßt sich leicht verseifen zu der bei 120—121° schmelzenden β -Phenyl- α -benzyl-lävulinsäure (III), die also nur in einer der beiden wiederum möglichen Formen auftritt.

Der Konstitutions-Beweis für diese Säure wurde erbracht durch Oxydation der Acetylgruppe mit Natriumhypobromit, wodurch man die Phenyl-benzyl-bernsteinsäure zurückerhielt, und zwar dies Mal in der niedriger schmelzenden Form (176°), deren Konfiguration offenbar die gleiche ist wie die der Phenyl-benzyl-lävulinsäure. Auf diesem Umwege ist also auch die Umlagerung der höher schmelzenden Phenyl-benzyl-bernsteinsäure in die niedriger schmelzende möglich.

Die substituierte Lävulinsäure reagiert leicht mit Phenyl-hydrazin unter Bildung des 6-Methyl-2.5-diphenyl-4-benzyl-pyridazinons-(3) (V), genau wie die Lävulinsäure selbst⁵⁾.

Beschreibung der Versuche.

α -Phenyl- β -benzyl-äthan- α , β , β -tricarbonsäure-triäthylester.

Der aus Phenyl-brom-essigester und Benzyl-malonester dargestellte Tricarbonsäure-ester^{1) 2)} siedete unter 5 mm Druck bei 232° und begann nach mehrstündigem Stehen Krystalle auszuscheiden. Nach dem Durchreiben des sehr zähen Öls mit Petroläther und Impfkristallen erstarrte die ganze Masse vollständig, die sich dann aus Ligroin bei Eiskühlung umkrystallisieren ließ. Schmp. 48°. Bei der Verseifung mit 18-proz. Salzsäure im Rohr (4—5 Stdn. bei 180—190°) nach dem schon bekannten Verfahren erhielten wir die bereits beschriebene Phenyl-benzyl-bernsteinsäure vom Schmp. 176°, die aus wäßrigem Methanol mehrmals umkrystallisiert werden mußte. Den bisher nicht bekannten Methylester gewannen wir bei der Einwirkung von Diazo-methan. Schmp. 89—90°.

Zwecks Verseifung des obigen Esters im offenen Gefäß erhitzen wir 2 g des Esters mit 30 ccm Eisessig und 30 ccm 50-proz. Schwefelsäure 4—5 Stdn. unter Rückfluß, wobei eine Temperatur von 120° beobachtet wurde. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Krystalle wurden mehrfach mit Benzol ausgezogen, worin sie sehr schwer löslich sind, und aus Methanol umkrystallisiert. Die Säure ist in jeder Beziehung identisch mit der in der voranstehenden Abhandlung beschriebenen Phenyl-benzyl-bernsteinsäure und schmilzt bei 183—184°, ihr mit Diazo-methan erhaltener Methylester bei 125°. Aus dem Benzol-Auszug konnte wenig der isomeren Säure vom Schmp. 176° isoliert werden, die darin viel leichter löslich ist.

Die Verseifung des Tricarbonsäure-esters mit Eisessig-Salzsäure am Rückfluß-Kühler lieferte die gleiche hochschmelzende Säure.

³⁾ Dakin u. West, C. 1928, II 1667.

⁴⁾ Thiele, Tischbein u. Lossow, A. 319, 185 [1901].

⁵⁾ E. Fischer, A. 236, 145 [1886].

Anhydride der beiden Säuren.

Beim Behandeln der 176^o-er Säure mit Acetylchlorid in der Wärme entsteht offenbar ein Gemisch der Anhydride beider Säuren. Nach Verdunsten des Säure-chlorids hinterbleibt ein öliger, soda-unlöslicher Rückstand, der nicht krystallisiert erhalten werden konnte. Bei der Verseifung bildet sich ein Gemisch der beiden Säuren, das durch Benzol trennbar ist. Die Identifizierung erfolgte durch ihre leichter rein zu erhaltenden Methyl-ester.

Kocht man die Säure vom Schmp. 183—184^o kurz mit Acetylchlorid und verdunstet den Überschuß des letzteren, so krystallisiert der Rückstand und schmilzt bei 92^o, wenn man das Anhydrid der Säure aus wenig Benzol unter Zusatz von viel Petroläther umkrystallisiert.

3.680 mg Sbst.: 10.392 mg CO₂, 1.760 mg H₂O. — 3.160 mg Sbst.: 8.879 mg CO₂, 1.460 mg H₂O.

C₃₄H₃₀O₇ (550). Ber. C 76.7, H 5.2.
Gef. „ 77.01, 76.64, „ 5.35, 5.17.

Bei der Verseifung erhält man die Säure vom Schmp. 183—184^o.

Phenyl-benzyl-angelicalacton, Schmp. 96^o.

Die Gewinnung des Lactons erfolgte bei den beiden isomeren Säuren in gleicher Weise und führte zu demselben Produkt. 4 g Säure wurden mit 45 ccm Acetanhydrid und 1 g Natriumacetat 6 Stdn. gekocht. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen; die nach längerem Stehen sich bildenden Krystalle wurden abfiltriert; nach mehrmaligem Umlösen aus wenig Äther schmolzen sie bei 96^o. Das Lacton entfärbt Permanganat in der Kälte langsam und reduziert beim Erwärmen ammoniakalische Silberlösung.

3.475 mg Sbst.: 10.385 mg CO₂, 1.911 mg H₂O. — 4.209 mg Sbst.: 12.575 mg CO₂, 2.296 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₂ (264). Ber. C 81.8, H 6.0.
Gef. „ 81.51, 81.48, „ 6.15, 6.10.

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast: 0.228 mg Sbst. in 3.560 mg Campher: Δ = 10.1^o. — 0.240 mg Sbst. in 4.700 mg Campher: Δ = 7.8^o.

C₁₈H₁₆O₂. Mol.-Gew. Ber. 264, gef. 252, 262.

β-Phenyl-α-benzyl-lävulinsäure, Schmp. 120—121^o.

Das Phenyl-benzyl-angelicalacton läßt sich durch Kochen mit methylalkohol. Kalilauge leicht verseifen, und beim Ansäuern fällt die Phenyl-benzyl-lävulinsäure aus, die zunächst noch sehr unscharf schmilzt und mehrfach aus wäßrigem Methanol umkrystallisiert werden muß. Nach längerem Trocknen in der Trockenpistole schmilzt sie bei 120—121^o.

4.024 mg Sbst.: 11.400 mg CO₂, 2.350 mg H₂O. — 3.514 mg Sbst.: 9.933 mg CO₂, 2.050 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₃ (282). Ber. C 76.6, H 6.4.
Gef. „ 77.26, 77.09, „ 6.54, 6.53.

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast: 0.204 mg Sbst. in 4.150 mg Campher: Δ = 7.8^o. — 0.227 mg Sbst. in 3.850 mg Campher: Δ = 9.5^o.

C₁₈H₁₈O₃. Mol.-Gew. Ber. 282, gef. 252, 248.

Die Titration ergab die Anwesenheit einer Carboxylgruppe.

0.0546 g Sbst.: 1.920 ccm n_{10} -NaOH, ber. 1.935 ccm. — 0.0511 g Sbst.: 1.816 ccm n_{10} -NaOH, ber. 1.812.

Der mit Diazo-methan dargestellte Methylester hatte den Schmp. 81—82°.

4.939 mg Sbst.: 13.915 mg CO₂, 2.900 mg H₂O.

C₁₉H₂₀O₃ (296). Ber. C 77.0, H 6.7. Gef. C 76.84, H 6.57.

2.5-Diphenyl-4-benzyl-6-methyl-pyridazinon-(3) (V).

Erhitzt man die Phenyl-benzyl-lävulinsäure 4 Min. mit Phenylhydrazin in 50-proz. Essigsäure, so ist das mit Wasser ausgefällte Produkt völlig soda-unlöslich. Es wurde aus verd. Eisessig, dann 2-mal aus verd. Methanol umkrystallisiert und in der Trockenpistole getrocknet. Weiße Nadeln vom Schmp. 148—149°.

2.821 mg Sbst.: 0.196 ccm N (31°, 746 mm).

C₂₄H₂₂ON₂ (354). Ber. N 7.9. Gef. N 7.56.

Oxydation der β-Phenyl-α-benzyl-lävulinsäure.

0.5 g der Säure wurden in Natronlauge gelöst und mit 20 ccm Hypobromit-Lösung (aus 20 g Brom, 15 g NaOH und 250 ccm Wasser) unter Eis-Kühlung versetzt, wobei in geringer Menge ein krystallinischer, stark riechender, brom-haltiger Körper ausfiel, der nicht weiter untersucht wurde. Das Filtrat davon wurde mit Bisulfit versetzt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die entstandene Fällung war die Phenyl-benzyl-bernsteinsäure vom Schmp. 176°, die durch Misch-Schmelzpunkt und Darstellung des Esters vom Schmp. 89° identifiziert wurde.

Phenyl-aceton aus Phenyl-essigsäure.

10 g Phenyl-essigsäure wurden mit 175 ccm Acetanhydrid und 5 g Natriumacetat 40 Stdn. am Rückfluß-Kühler erhitzt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, mit Ätzkali neutralisiert und das ausgeschiedene Phenyl-aceton, das, wie angegeben, den Siedepunkt 215° zeigte, in Äther aufgenommen. Den Schmp. des Semicarbazons fanden wir bei 188°.

2.435 mg Sbst.: 0.462 ccm N (22°, 756 mm).

C₁₀H₁₃ON₃ (191). Ber. N 21.99. Gef. N 21.83.

Die Ausbeute an Phenyl-aceton war sehr gut.

Rostock, im September 1935.