

schließlich noch kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Sodann wurde bei Gegenwart von Natriumchlorid mit Wasserdampf destilliert und aus dem mit Kochsalz gesättigten Destillat das Nitril in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde im Vakuum destilliert. Sdp.₁₃ 72—73°, Ausbeute 4.5 g (45% d. Th.).

Zur Analyse wurde das Nitril mit rauchender Salzsäure verseift und das nach dem Zusatz von Natronlauge überdestillierte Ammoniak titriert.

1.740 g Sbst.: 17.25 ccm 1-n. H₂SO₄.

C₄H₇NS. Ber. NH₃ 0.293. Gef. NH₃ 0.294.

Äthylmercapto-essigsäure.

3 g Äthylmercapto-acetonitril, 6 g 38-proz. Salzsäure und 1 g Wasser wurden etwa 1/2 Stde. vorsichtig am Rückflußkühler gekocht. Die heiße Lösung wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, ausgeäthert, der Äther über Calciumchlorid getrocknet und verdunstet. Der Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert. Sdp.₁₁ 118° (wie Literatur), Ausbeute 2.8 g (80% d. Th.).

293. N. A. Preobrashenski, M. N. Schtschukina und R. A. Lapina: Cocain-Synthese aus Hyoscyamin, I. Mitteil.: Darstellung von Tropinon-carbonsäure-estern.

[Aus d. Techn. Hochschule Moskau.]

(Eingegangen am 18. Mai 1936.)

Die Synthese der Tropinon-carbonsäure-ester aus Tropinon ist von großem Interesse als wichtigste, unumgängliche Etappe auf dem Wege des synthetischen Übergangs von den Alkaloiden der Atropin-Gruppe zu den Cocain-Alkaloiden. Dieser Übergang ist von Willstätter und Bode im Jahre 1902 verwirklicht worden¹⁾, als es ihnen gelang, die Kondensation des Tropinon-Natriums mit Kohlendioxyd durchzuführen und nach Reduktion des ungereinigten Reaktionsproduktes aus dem erhaltenen Gemisch *racem.* Ekgonin zu isolieren. Jedoch war die Ausbeute bei dieser Reaktion gering, und in seinen späteren Arbeiten²⁾ stellt Willstätter die Tropinon-carbonsäure-ester auf einem anderen Wege, durch intermolekulare Kondensation des *N*-Methyl-pyrrolidin-diessigsäure-esters, oder auch nach dem Verfahren von Robinson aus dem Dikaliumsalz des Aceton-dicarbonsäure-monomethylesters, Methylamin und Bernsteinsäure-dialdehyd, dar.

Wir erreichten die Synthese der Tropinon-carbonsäure-ester durch Kondensation von Tropinon mit Kohlensäure-estern. Man findet in der Literatur mehrfach Versuche, die Kohlensäure-ester zu solchen Kondensationen zu benutzen. Bereits im Jahre 1887 erwähnt Claisen³⁾, daß Acetophenon mit Kohlensäure-ester unter Bildung von Benzoyl-essigsäure-ester reagiert, wobei jedoch in großer Menge eine höhersiedende Substanz mit entsteht. Bald darauf berichtet W. Wislicenus⁴⁾, daß es ihm trotz aller

¹⁾ B. **34**, 1457 [1901]; A. **326**, 42 [1902].

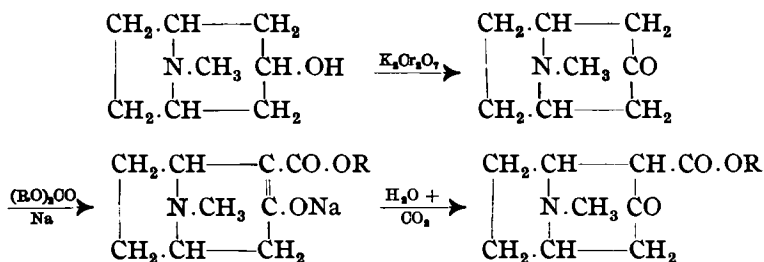
²⁾ A. **484**, 117, 120 [1923].

³⁾ B. **20**, 665 [1887].

⁴⁾ B. **20**, 2930 [1887]; A. **246**, 318 [1888]; B. **27**, 795 [1894].

Versuche nicht gelang, Kohlensäure-ester mit Essigester zur Kondensation zu bringen. Erst viele Jahre später erschien die nächste Arbeit über eine Kondensation mit Kohlensäure-ester: Schroeter⁵⁾ erhielt bei der Einwirkung von metallischem Natrium auf Dibenzylketon und Kohlensäure-dimethylester in der Kälte in geringer Ausbeute α, γ -Diphenyl-acetessigsäure-ester. Im Jahre 1929 kondensierte Lux⁶⁾ Kohlensäure-diäthylester mit Aceton und mit Essigsäure-äthylester; er erhielt Acetessigester in 38—41-proz. bzw. Malonester in 18-proz. Ausbeute.

Auf Grund der Aktivität des Tropinons bei anderen Kondensationen (mit Oxalester, Benzaldehyd) nahmen wir an, daß es auch mit Kohlensäure-estern energisch reagieren würde. Und tatsächlich verlaufen die Reaktionen des Tropinons mit Kohlensäure-methyl- sowie -äthylester unter geeigneten Bedingungen sehr stürmisch und mit guten Ausbeuten.



Die Reaktion setzt in dem Augenblick ein, wo das Natrium schmilzt, und verläuft unter großer Wärme-Entwicklung. Mit dem Methylester, der bei niedrigerer Temperatur siedet, als das Natrium schmilzt, verläuft die Reaktion langsam und bei längerem Erwärmen tritt einige Verharzung und Zersetzung der Substanz (Methylamin-Ausscheidung) ein. Deshalb wurde zur Darstellung des Methylesters Kalium benutzt, das bereits schmilzt, bevor der Kohlensäure-dimethylester zu siedeanfängt. In diesem Fall verläuft die Reaktion sehr schnell und energisch und gibt gute Ausbeuten.

Noch bessere Ausbeuten werden erzielt, wenn man die Kondensation des Tropinons mit Kohlensäure-estern in inerten Lösungsmitteln vornimmt, die bei höheren Temperaturen siedend, als die verwendeten Metalle schmelzen. Auf diese Weise wurden beide Tropinon-carbonsäure-ester in Form ihrer Hydrate mit 75—80-proz. Ausbeuten gewonnen.

Die von uns dargestellten Tropinon-carbonsäure-methyl- und -äthylester-Hydrate entsprechen in ihren Eigenschaften vollkommen den von Willstätter beschriebenen. Um sie noch näher zu charakterisieren, stellten wir ihre Pikrate dar.

Beschreibung der Versuche.

1) Darstellung des Tropinon-carbonsäure-äthylesters.

13.9 g (1 Mol.) über geschmolzenem Ätzkali getrocknetes und im Vakuum destilliertes Tropinon, 22.5 g (2.0 Mol.) durch 2-stdg. Stehenlassen über Natrium getrocknetes Diäthylcarbonat und 3 g (1.25 At.) Natriumdraht wurden auf einem Ölbad bis zu beginnendem Schmelzen des Natriums

⁵⁾ B. 49, 2712 [1916].

⁶⁾ B. 62, 1827 [1929].

unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion verlief so energisch, daß das Gemisch auch ohne äußeres Erhitzen weiter siedete. Das Natrium ging rasch in Lösung, und es entstand ein schwach bräunlicher Sirup, der in Eis-Wasser gelöst wurde. In die Lösung wurde Kohlendioxyd bis zur Sättigung eingeleitet, überschüssige Pottasche hinzugefügt und mit Chloroform extrahiert. Nach Destillieren des mit Natriumsulfat getrockneten Chloroform-Auszugs im Vakuum hinterblieb 17.6 g Tropinon-carbonsäure-äthylester als bräunliches Öl. Nach Zugabe von 3 ccm Wasser entstand unter Erwärmung ein krystallinisches Hydrat, das, auf Ton getrocknet, ein schwach gelbliches Pulver darstellte. Ausbeute 16.1 g; Schmp. 62.5—63.5°, nach Umkrystallisieren aus heißem Wasser 64—65°.

9.502 mg Sbst.: 0.500 ccm N (22°, 750 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N + 2H_2O$ (247.17). Ber. N 5.66. Gef. N 5.88.

Wurde die Kondensation in Xylol oder anderen inerten Lösungsmitteln durchgeführt, so wurden bessere Ausbeuten (75—80% d. Th.) und ein reineres Produkt erzielt.

Das Pikrat des Tropinon-carbonsäure-äthylesters wurde in wäßrig-alkohol. Lösung dargestellt: gelbe Nadeln; Schmp. 151°.

7.365 mg Sbst.: 0.818 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N, C_6H_5O_2N_2$ (440.16). Ber. N 12.72. Gef. N 12.48.

2) Darstellung des Tropinon-carbonsäure-methylesters.

Kondensiert man das Tropinon mit Dimethylcarbonat unter Einwirkung von Natrium ohne Lösungsmittel, so verläuft die Reaktion langsam und erfordert etwa 40—50 Min. langes Erhitzen auf dem Ölbad auf 140—150°. Dabei tritt Geruch nach Methylamin auf und die nach Behandeln mit Eiswasser erhaltene Lösung enthält in Äther unlösliche, in Chloroform lösliche Harze, die das Krystallisieren des Hydrates erschweren und so die Ausbeute vermindern. Diese Erscheinungen bleiben aus, wenn man die Reaktion in Xylol durchführt:

3.48 g Tropinon, 6.5 g Dimethyl-carbonat, 7 ccm trocknes Xylol und 0.7 g Natrium wurden auf dem Ölbad erhitzt. Die Reaktion begann beim Schmelzen des Natriums und wurde bei 130—140° lebhaft. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. war das gesamte Natrium verbraucht. Nach dem Behandeln mit Eis-Wasser wurde die Xylolschicht abgetrennt und mit Wasser gewaschen, das sodann zur übrigen wäßr. Lösung gefügt wurde. Diese Lösung wurde unter Kühlung mit Kohlendioxyd gesättigt und mit Pottasche ausgesalzen. Dabei schieden sich neben Natriumbicarbonat auch die Krystalle des Tropinon-carbonsäure-methylester-Hydrats aus, das mit Chloroform extrahiert wurde. Die Chloroform-Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck im Kohlendioxyd-Strom abdestilliert. Das so erhaltene bewegliche Öl ging durch Zusatz von 25 Gew.-% Wasser unter Erwärmung in das Hydrat über, das, auf Ton getrocknet, ein schwach gelbliches Pulver darstellte. Ausbeute: 4.2 g, d. i. 70% d. Th. Schmp. 94—95°, nach Umkrystallisieren aus siedendem Wasser 96—98°

8.507 mg Sbst.: 0.448 ccm N (23°, 754 mm).

$C_{10}H_{15}O_3N + 2.5H_2O$ (242.16). Ber. N 5.78. Gef. N 5.90.

Das Pikrat wurde in wäßriger Lösung dargestellt und aus Methyl-äthyl-keton umkrystallisiert; Schmp. 163—164°.

8.518 mg Sbst.: 1.015 ccm N (20°, 738 mm).

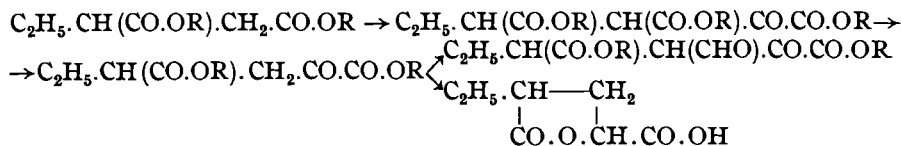
$C_{10}H_{15}O_3N, C_6H_5O_2N_2$ (426.14). Ber. N 13.14. Gef. N 13.21.

Ersetzt man das Natrium durch Kalium, so beginnt die Reaktion auf dem Wasserbade bei 67° und verläuft energisch ohne weitere äußere Erwärmung. Das Gemisch siedet weiter und nach etwa 10 Min. ist das gesamte Kalium in Reaktion getreten; es entsteht eine hellbraune, breiartige, in Wasser leicht lösliche Masse. Bei gleicher Anfarbeitung betrug die Ausbeute an Tropinon-carbonsäure-methylester-Hydrat in diesem Fall 67% d. Th. Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß der sich bildende dicke Brei des Kalium-Derivates die Reaktion erschwert, indem er das noch nicht in Reaktion getretene Kalium umhüllt. Infolgedessen führt man die Kondensation mit Kalium besser in einem Lösungsmittel durch, z. B. in trockenem Benzol. In diesem Fall steigt die Ausbeute an ganz reinem Tropinon-carbonsäure-methylester-Hydrat auf 78% d. Th.

294. N. A. Preobraschenski, M. N. Schtschukina und A. F. Wompe: Untersuchung acyclischer Ketosäuren.

(Aus Moskau eingegangen am 18. Mai 1936.)

In Verbindung mit der Synthese verschiedener Paraconsäuren haben wir α -Äthyl- α' -keto-glutarsäure-ester synthetisiert. Das Schema der Synthese war folgendes:



Als Ausgangsmaterial diente Äthyl-bernsteinsäure-ester, der mit Oxalester kondensiert wurde; das erhaltene Produkt wurde mit verd. Salzsäure verseift. Die α -Äthyl- α' -keto-glutarsäure wurde esterifiziert und mit Ameisensäure-ester kondensiert. Die Struktur der erhaltenen Verbindungen wurde durch Analysen und Darstellung von Phenylhydrazonen und Semicarbazonen bestätigt.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Äthyl-bernsteinsäure-ester mit Oxalester.

Zur molekularen Menge Natriumalkoholat, dargestellt durch Einwirkung der theoretischen Menge Alkohol auf Natrium in absol. Äther, wurden äquimolekulare Mengen Oxalester und Äthyl-bernsteinsäure-ester hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen. Es setzte sich ein dichter Niederschlag ab, der fast den ganzen Kolben erfüllte. Dann wurde in Eiswasser gegossen, wobei das Natrium-Derivat des Äthoxalyl-äthyl-bernsteinsäure-esters in Lösung ging und in der ätherischen Schicht nur geringe Mengen der nicht in Reaktion getretenen Ester verblieben. Um die letzten Reste zu entfernen, wurde die wäbr. Lösung mehrmals mit Äther und die ätherische mit Wasser extrahiert.