

dukte wurden in polymeranaloge Acetate übergeführt. Daraus kann man folgern, daß das Viscositätsgesetz, dessen Gültigkeit für die höherpolymeren durch direkte osmotische und viscosimetrische Messungen bewiesen ist, auch für diese relativ niederpolymeren Produkte noch gültig ist.

Tafel 17. Viscositätsmessungen an Benzylcellulosen und polymeranalogen Benzyl-acetyl-cellulosen.

| Fraktion | Benzylcellulosen | | | | | Benzylacetylcellulosen $K_m = 11 \times 10^{-4}$ | | | | | | |
|----------|-----------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|--|---------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| | Polym.-Grad osmotisch | in Chloroform $K_m = 12 \times 10^{-4}$ | | in <i>m</i> -Kresol $K_m = 10 \times 10^{-4}$ | | Polym.-Grad osmotisch | in Chloroform | | in <i>m</i> -Kresol | | in Benzol | |
| | | τ_{sp}/c | Durchschnittl. Polym.-Grad | τ_{sp}/c | Durchschnittl. Polym.-Grad | | τ_{sp}/c | Durchschnittl. Polym.-Grad | τ_{sp}/c | Durchschnittl. Polym.-Grad | τ_{sp}/c | Durchschnittl. Polym.-Grad |
| I 1 | 195 | 0.240 | 220 | 0.197 | 195 | 190 | 0.228 | 210 | 0.225 | 205 | 0.217 | 200 |
| I 2 | 125 | 0.140 | 120 | 0.125 | 125 | 130 | 0.136 | 125 | 0.138 | 125 | 0.130 | 120 |
| I 3 | — | 0.064 | 53 | 0.060 | 60 | — | 0.059 | 54 | 0.060 | 55 | 0.056 | 51 |
| II 1 | 145 | 0.188 | 160 | 0.156 | 160 | 160 | 0.168 | 155 | 0.173 | 160 | 0.164 | 150 |
| II 2 | 95 | 0.120 | 100 | 0.094 | 95 | 110 | 0.102 | 95 | 0.103 | 95 | 0.108 | 100 |
| II 3 | — | 0.045 | 38 | 0.041 | 41 | — | 0.041 | 37 | 0.041 | 37 | 0.039 | 37 |

420. Theodor Wagner-Jauregg und Erica Helmert: Über Dien-Synthesen mit Derivaten der Sorbinsäure.

[Aus d. Chem. Abteil. d. Forschungsinstitutes für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 29. Oktober 1938.)

Das in der Sorbinsäure enthaltene Paar konjugierter Doppelbindungen befähigt diese Verbindung zu Additionsreaktionen nach dem Schema der Dien-Synthesen. Diels und Alder¹⁾ stellten die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an Sorbinsäure und ihren Äthylester fest²⁾. Patente der I.-G. Farbenindustrie A.-G.³⁾ behandeln die Einwirkung von Dimethyl-butadienen auf Sorbinsäurenitril. Wir beschreiben im folgenden weitere 1.4-Additionsprodukte von Sorbinsäure-Derivaten, von denen einige auch pharmakologisch geprüft wurden; sie zeigten keine besonders bemerkenswerten Wirkungen.

Als Komponenten der Dien-Synthesen wählten wir einerseits Sorbinsäurechlorid (I) oder den β -Chloräthylester der Sorbinsäure (II), andererseits Acrylsäurechlorid, Fumarsäurechlorid, Maleinsäure-anhydrid oder Acetylendicarbonsäure-dimethylester. In siedendem Toluol oder Xylol verliefen die Additionen meist mit guter Ausbeute.

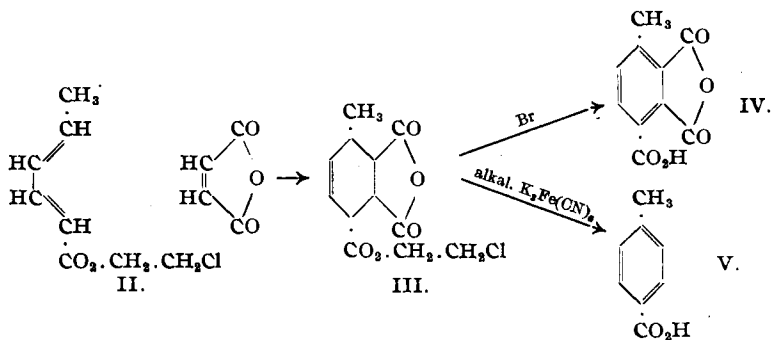


¹⁾ A. 470, 91, 92 [1929].

²⁾ Der Konstitutionsbeweis der erhaltenen Produkte wird in dieser Arbeit nicht erbracht.

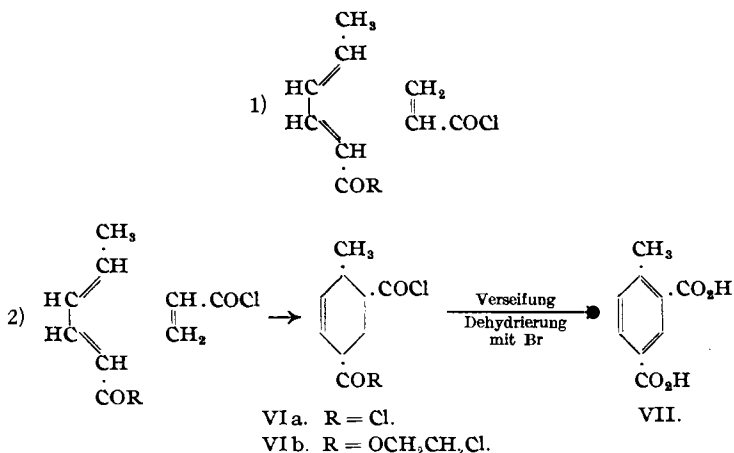
³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 527771 (C. 1931 II, 1923); Schweiz. Pat. 147037 (C. 1932 I, 132).

Als Beispiel für den Verlauf der ausgeführten Synthesen sei die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an den Sorbinsäure- $[\beta\text{-chlor-äthyl}]$ -ester formuliert, welche die Substanz III lieferte:



Den Konstitutionsbeweis für III ergab die Dehydrierung mit Brom. Dabei entstand, unter Verseifung der Estergruppe durch den bei der Reaktion auftretenden Bromwasserstoff, das 2.3-Anhydrid der 4-Methyl-benzoltricarbonsäure-(1.2.3) (IV) vom Schmp. 180° ⁴⁾. Bei der Einwirkung von soda-alkalischem Kaliumferricyanid auf III wurde gleichzeitig verseift, dehydriert und decarboxyliert, und wir erhielten *p*-Toluylsäure (V).

Für die Anlagerung des Acrylsäure-chlorids an Derivate der Sorbinsäure sind formal zwei Möglichkeiten denkbar:

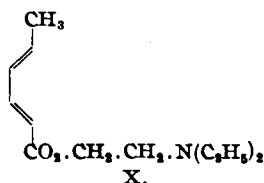
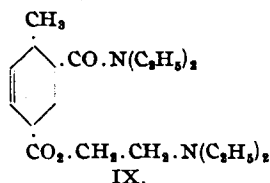


Die Addition des Acrylsäurechlorids an Sorbinsäurechlorid oder Sorbinsäure- $[\beta\text{-chlor-äthyl}]$ -ester erfolgt entsprechend Formelschema 2, in der Weise, daß die beiden Carbonylgruppen maximale Entfernung einnehmen. Die Verseifung und Dehydrierung der erhaltenen Reaktions-

⁴⁾ Das bei der Anlagerung von Sorbinsäure an Maleinsäure-anhydrid gebildete 2.3-Anhydrid der Δ^5 -Tetrahydro-4-methyl-benzoltricarbonsäure-(1.2.3) zersetzt sich bei 198° (Diels u. Alder, l. c.).

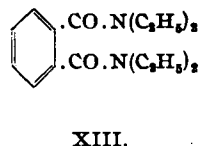
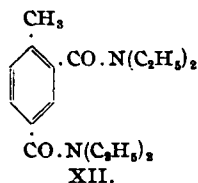
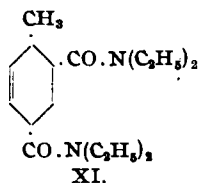
produkte lieferte in beiden Fällen (VIa und VIb) 4-Methyl-isophthal-säure (VII).

Durch Umsetzung des Esterchlorids VIb mit Diäthylamin erhielten wir Substanz IX. Ihr Hydrochlorid⁵⁾ erwies sich bei der pharmakologischen Prüfung als kaum wirksamer als dasjenige des Sorbinsäure-diäthyl-aminoäthylesters (X).



Vom Hydrochlorid des Sorbinsäure-diäthylaminoäthylesters (X) sind Gaben von 500 mg/kg (s. c.) an Mäusen noch nicht toxisch. Dieser Sorbinsäureester ist im allgemeinen pharmakologisch ähnlich indifferent⁶⁾ wie die Sorbinsäure, ihr Methyl- und Äthylester, ihr Amid, Methylamid und Anlid, die von R. Kuhn, F. u. L. Köhler⁷⁾ untersucht wurden. Diese Autoren beobachteten an Kaninchen bei peroraler Verabreichung erkennbare pharmakologische Wirkungen nur bei hohen Dosen von Sorbinsäureamid und -methylamid; bei den anderen Derivaten blieben besondere Erscheinungen aus.

Aus dem Dichlorid der Δ^5 -Tetrahydro-4-methyl-isophthal-säure (VIa) entstand durch Einwirkung von Diäthylamin das entsprechende Bis-diäthylamid (XI):



Alkylierte Säurediamide besitzen vielfach erregende Wirkung; z. B. ist das Bis-diäthylamid der *o*-Phthalsäure (XIII) unter dem Namen „Neospiran“ als Analeptikum im Handel. Auch dem Bis-diäthylamid der Δ^5 -Tetrahydro-4-methyl-isophthalsäure (XI) kommt eine zentral erregende Wirkung in geringerem Maße zu: 30 mg/kg rufen eine deutliche Steigerung des Atomvolumens am morphinisierten Kaninchen hervor. Vergleichsweise ist das Präparat aber weniger wirksam als „Coramin“ (Nicotinsäure-diäthylamid) und besitzt noch nicht $1/50$ der Wirksamkeit des „Neospiran“ (XIII). In den zentral erregenden Dosen tritt bereits eine merkliche Kreislauf-depression ein.

Wir dachten, daß die schwache Wirkung durch den hydroaromatischen Charakter der Substanz bedingt sein könnte, obgleich in manchen Fällen

⁵⁾ Nähere Angaben über die pharmakologischen Eigenschaften enthält der Versuchsteil, S. 2542.

⁶⁾ Nähere Angaben über die pharmakologischen Eigenschaften enthält der Versuchsteil, S. 2540.

⁷⁾ Ztschr. physiol. Chem. 247, 209 [1937].

hydrierte Verbindungen pharmakologisch ebenso oder noch besser wirksam sind als ihre aromatischen Stammkörper⁸⁾. Aber ihr aromatisches Analogon, das Bis-diäthylamid der 4-Methyl-isophthalsäure (XII), das wir zum Vergleich herstellten, zeigte überhaupt keine analeptischen Eigenschaften. Das Isophthalsäure-bis-diäthylamid besitzt eine Erregungswirkung, die allerdings geringer ist als diejenige des Bis-diäthylamids der Orthophthalsäure (Neospiran)⁹⁾. Das Fehlen analeptischer Eigenschaften im Bis-diäthylamid der 4-Methyl-isophthalsäure ist offenbar durch die Einführung der Methylgruppe in 4-Stellung bedingt; der CH₃-Rest fungiert in diesem Falle als ditherapeutischer Substituent.

Beschreibung der Versuche.

Sorbinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester (II).

12 g Äthylenchlorhydrin und 19.5 g Sorbinsäurechlorid (I) wurden unter Eiskühlung vermischt, über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und am nächsten Tag kurze Zeit im Ölbad auf 110° erhitzt, bis keine Salzsäure mehr entwich. Nach dem Erkalten nahm man mit Äther auf, wusch mit Wasser und eiskalter Bicarbonatlösung, trocknete über Natriumsulfat und destillierte im Vakuum. Sdp.₁₆ 115°. n_D 1.5209. Ausb. fast quantitativ; im Dest.-Kolben hinterblieb wenig zähes Öl.

3.991, 2.715 mg Sbst.: 8.065, 5.485 mg CO₂, 2.19, 1.485 mg H₂O. — 4.717, 8.062 mg Sbst.: 3.88, 6.585 mg AgCl.

C₈H₁₁O₂Cl (174.6). Ber. C 55.0, H 6.36, Cl 20.32,
Gef. „ 55.12, 55.11, „ 6.14, 6.16, „ 20.35, 20.18.

Sorbinsäure- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (X).

1) Aus Sorbinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester (II) und Diäthylamin: Im Bombenrohr mischten wir unter Kühlung 25.5 g Sorbinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester mit 33 g Diäthylamin und erhitzen 10 Stdn. auf 100—120°. Nach dem Erkalten behandelte man mit Wasser, wobei die Krystalle (Diäthylamin-chlorhydrat) in Lösung gingen und ein Öl zurückblieb. Man nahm es mit Äther auf, entzog es der äther. Lösung mit 2-n. Salzsäure, schied es durch Zugabe von Kaliumcarbonat wieder ab, nahm nochmals in Äther auf und trocknete über Kaliumcarbonat. Durch Destillation im Hochvakuum erhielten wir ein schwach gelbliches Öl. Sdp._{0.46} 109°. n_D 1.4963. Ausb. 18 g.

3.005, 2.768 mg Sbst.: 0.175, 0.161 ccm N (23°, 756 mm), (21°, 756 mm).

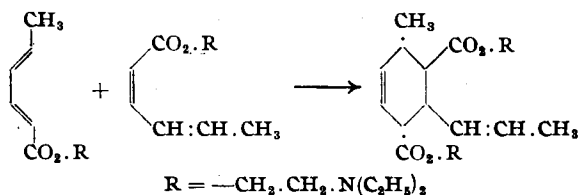
C₁₂H₂₁O₂N (211.2). Ber. N 6.65. Gef. N 6.68, 6.71.

⁸⁾ z. B. zeigt das Diäthylamid der β -Indolyl-essigsäure wie auch der entsprechenden hydrierten Verbindung stark erregende Wirkung in Höhe des Coramins (R. Wegler u. H. Binder; Arch. Pharmaz. **275**, 506 [1937]). Auch bei der Hydrierung des Pyrimidons zum Hexahydropyrimidon geht die antipyretische Wirkung nicht verloren, sondern wird eher noch gesteigert (W. Krohs in „Medizin u. Chemie“, Bd. III, „Bayer“, Leverkusen a. Rh., S. 310 [1936]).

⁹⁾ s. dazu z. B. die Dissertationen von Gauger, von W. Glauner und von Münz aus dem Pharmakol. Institut der Univ. Tübingen (Vorstand: Prof. F. Haffner), 1935 und 1936.

2) Aus Sorbinsäure und *N*-Diäthyl- β -amino-äthanol: In ein Gemisch aus 20 g Sorbinsäure und 20 g *N*-Diäthyl- β -amino-äthanol leiteten wir 2 Stdn. trocknen Chlorwasserstoff ein, während der Kolben auf dem Wasserbad erhitzt wurde. Die Lösung färbte sich gelb, rot, dunkelrot. Nach dem Erkalten machte man die Flüssigkeit alkalisch, ätherte aus und destillierte im Vakuum. Sdp._{0.5} 112—115°. Ausb. 16 g.

Beim Versuch, den Ester X direkt durch Erhitzen von Sorbinsäure mit Diäthylaminoäthanol im Stickstoffstrom auf 200° darzustellen, erhielten wir ein Produkt der gleichen analytischen Zusammensetzung wie X, aber von viel höherem Siedepunkt (Sdp._{0.15} 190—200°), vielleicht ein Dimerisationsprodukt des Sorbinsäure- $[\beta$ -diäthyl-amino-äthyl]-esters, entstanden durch Diensynthese zweier Sorbinsäure-ester, möglicherweise nach der Gleichung:



22.4 g Sorbinsäure und 30 g Diäthylaminoäthanol wurden im Fraktionierkolben unter Durchleiten von Stickstoff 15 Stdn. in einem auf 200° erhitzten Bade belassen. Es destillierte Wasser und etwas von dem Diäthylaminoäthanol über, während sich der Kolbeninhalt gelbbraun färbte. Die Aufarbeitung erfolgte ähnlich wie bei der Darstellung des monomeren Esters. Die Destillation im Hochvak. ergab: 2 g vom Sdp.₃ 112—136° (Frakt. I). 12 g vom Sdp.₃ 200—240° (Frakt. II). Fraktion II wurde nochmals destilliert: Sdp._{0.15} 190—200°.

3.652, 3.661 mg Sbst.: 9.215, 9.235 mg CO₂, 3.340, 3.350 mg H₂O. — 7.370, 7.400 mg Sbst.: 0.413, 0.414 ccm N (22°, 751 mm), (22°, 748 mm).

C₁₂H₂₁O₂N (211.2). Ber. C 68.2, H 10.06, N 6.65.

Gef. „ 68.82, 68.79, „ 10.23, 10.23, „ 6.41, 6.37.

3) Aus Sorbinsäurechlorid (I) und *N*-Diäthyl- β -amino-äthanol: 26.1 g Sorbinsäurechlorid löste man in 100 ccm absol. Äther und ließ diese Lösung unter Rühren und Kühlen mit Kältemischung zu 23.4 g *N*-Diäthyl- β -amino-äthanol zutropfen. Die krystalline Masse wurde auf einer Glasnutsche abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Mutterlauge konnte die Ausbeute noch vermehrt werden. Die gesamte Krystallmasse wurde in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Sdp._{0.5} 115°. Ausb. 19 g.

Chlorhydrat des Sorbinsäure- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-esters: 13 g Sorbinsäure- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (X) wurden in 300 g über Natrium getrocknetem Äther gelöst und unter Kühlung trockener Chlorwasserstoff bis zu einer Gewichtszunahme von 4.2 g eingeleitet; man saugte auf einer Glasnutsche rasch ab und trocknete im Exsiccator (12 g). Die erhaltene trockne Substanz löste man in wenig Methanol und fällte sie durch Zugabe von trockenem Äther wieder aus. Ausbeute nach mehrmaligem Umfällen 7 g.

Pharmakologische Prüfung: Am isolierten Meerschweinchenherzen wirken Konzentrationen von 1:100000 ab leicht negativ inotrop. Am Gesamtkreislauf ist das Präparat in Dosen bis 3 mg/kg ohne Einfluß auf Blutdruck und Durchströmung der Hauptgefäßgebiete; bei hohen Dosen von 10 mg/kg (i. v.) tritt eine starke Blutdrucksenkung ein. Der bei noch höheren Dosen eintretende Tod dürfte eine Herzschädigung als Ursache haben. Am Meerschweinchenuterus sind Verdünnungen 1:2000 ohne Wirkung. Am Darm verursacht 1:20000 eine geringe Tonussenkung. Eine Anaesthetie der Kaninchencornea konnte durch Konzentration bis zu 2% nicht erzielt werden.

4-Methyl- Δ^5 -tetrahydro-isophthalsäure-dichlorid (VIa).

26.1 g Sorbinsäurechlorid und 18.1 g Acrylsäurechlorid wurden in 40 ccm Xylol 7 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Destillation im Vak. lieferte das 4-Methyl-tetrahydro-isophthalsäure-dichlorid (VIa) als schwach gelbliches Öl vom Sdp._{0.3} 118—122°. Ausb. 35 g.

Verseifung zur 4-Methyl- Δ^5 -tetrahydro-isophthalsäure: 34 g VIa trug man tropfenweise in Wasser ein und ließ über Nacht stehen. Das Öl verwandelte sich in eine feste weiße Masse, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 85-proz. Ameisensäure bei 282.5—283° schmolz.

$C_9H_{12}O_4$ (184.09). Ber. C 58.7, H 6.52. Gef. C 58.64, 58.34, H 6.72, 6.58.

Dehydrierung der 4-Methyl- Δ^5 -tetrahydro-isophthalsäure zur 4-Methyl-isophthalsäure (VII): 4.6 g 4-Methyl-tetrahydro-isophthalsäure und 2.6 ccm Brom wurden im Bombenrohr 4 Stdn. bei 150° reagieren gelassen, nach dem Erkalten der gebildete Bromwasserstoff abgeblasen und nochmals 24 Stdn. im Rohr auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Natronlauge gelöst und die Säure mit 2-n. Salzsäure (unter Erwärmen auf etwa 50°) gefällt. Die ausgeschiedenen Krystalle waren in Alkohol leicht löslich und ließen sich aus Ameisensäure umkrystallisieren. Schmp. 332° (korr.). Die Substanz enthielt noch etwas Halogen. Zur weiteren Reinigung wurde die dehydrierte Säure 8 Stdn. mit 40 ccm einer alkoholisch-alkalischen Lösung (100 ccm H_2O + 100 ccm C_2H_5OH + 16 g KOH) gekocht, mit 2-n. H_2SO_4 gefällt, mit H_2O gewaschen, mit wenig Ameisensäure ausgekocht und der in Ameisensäure unlösliche Teil aus Eisessig unter Verwendung von Tierkohle umkrystallisiert. Schmp. 330—332° (korr.). Die Substanz enthielt noch immer Spuren von Halogen. Mischschmelzpunkt mit einer aus dem Dinitril der 4-Methyl-isophthalsäure¹⁰⁾ durch saure Verseifung gewonnenen Säure: 330—331° (korr.).

Bis-diäthylamid der 4-Methyl- Δ^5 -tetrahydro-isophthalsäure (XI).

Zu 81 g Diäthylamin ließ man unter Rühren und Kühlen mit Kältemischung 61 g 4-Methyl-tetrahydro-isophthalsäurechlorid (VIa) langsam zutropfen, rührte dann noch 1 Stde. bei gewöhnl. Temperatur und $\frac{1}{4}$ Stde. bei 40° weiter, saugte von ausgeschiedenem Diäthylamin-chlorhydrat ab, nahm in Äther auf, wusch mit Wasser und Natronlauge salzsäurefrei, trocknete über Kaliumcarbonat, dampfte den Äther ab und destillierte.

¹⁰⁾ W. Borsche, A. 386, 368 [1912].

Da die erhaltene Substanz noch eine positive Beilstein-Reaktion gab, wurde die ätherische Lösung nochmals mit Lauge mehrere Stunden auf der Maschine ausgeschüttelt und destilliert. Sdp._{0,2} 190—194°; n_D^{20} 1.4969.

33.17, 32.10 mg Sbst.: 2.75, 2.60 ccm N (25°, 748 mm).

$C_{17}H_{30}O_2N_2$ (294.24). Ber. N 9.52. Gef. N 9.34, 9.13.

Die Substanz schmeckte bitter und etwas scharf. Sie zeigte die auch von anderen Säureamiden bekannte Abnahme der Wasser-Löslichkeit bei Temperaturerhöhung (beim Erhitzen der wäßrigen Lösung scheiden sich Öltröpfchen ab, die beim Abkühlen wieder verschwinden).

Pharmakologische Prüfung: Das Präparat ist bis zu 1% an der Kaninchen-cornea ohne anaesthetisierende Wirkung. Das Herz wird von 1:50000 an geschädigt; eine fördernde Wirkung auf die Herzarbeit ist bei geringerer Dosierung nicht festzustellen. Auch am Gesamtkreislauf wirkt das Präparat in hohen Dosen depressiv, während kleinere Gaben wirkungslos sind. Über die zentral erregende Wirkung finden sich im theoretischen Teil Angaben.

Bis-diäthylamid der 4-Methyl-isophthalsäure (XII).

Die 4-Methyl-isophthalsäure (Schmp. 330°, korr.)¹¹⁾ gewannen wir aus dem 2.4-Dicyan-toluol¹²⁾ durch Verseifung mit starker Schwefelsäure¹³⁾. Mittels $SOCl_2$ wurde die Säure ins Chlorid verwandelt. Sdp._{0,1} 122° bis 124°. Ausbeute: 13.2 g Säurechlorid aus 13 g Säure. 13.2 g in etwa 50 ccm trockenem Äther gelöstes 4-Methyl-isophthalsäurechlorid ließ man unter Rühren und Kühlen mit Kältemischung langsam zu 21 g gleichfalls in Äther gelöstem Diäthylamin zutropfen, rührte dann noch 1 Stde. bei gewöhnlicher Temperatur und $\frac{1}{2}$ Stde. bei 40°, wusch nach dem Erkalten mit konz. Kaliumcarbonatlösung und mit Wasser, trocknete über Na_2SO_4 und destillierte Äther und Diäthylamin ab. Sdp._{0,1} 200—203°; n_D^{21} 1.5258. Ausb. 13 g.

Die wäßrige Lösung reagierte sauer und schmeckte bitter. In kaltem Wasser war die Substanz löslicher als in warmem. Bei längerem Stehen erstarrte das Öl. Die feste weiße Substanz wurde mit Petroläther gewaschen und aus siedendem Benzin (Sdp. 90—120°) mehrmals umkrystallisiert. Große rhomboedrische Prismen, die nach dem Trocknen in der Pistole über Methylenchlorid bei 74—74.5° (korr.) schmolzen.

$C_{17}H_{26}O_2N_2$ (290.2). Ber. C 70.30, H 9.03. Gef. C 69.78, 69.82, H 8.67, 8.78.

b) Pharmakologische Prüfung: Das Präparat ist anaesthetisch sehr schwach wirksam. An der Kaninchen-cornea ist die 1-proz. Lösung wirkungslos. Am Ischiadicus hat das Präparat noch nicht $\frac{1}{4}$ der Wirksamkeit des Novocains. Analeptische Wirkung ist nicht vorhanden.

4-Methyl- Δ^5 -tetrahydro-isophthalsäure-[β -chlor-äthylester]- (1)-chlorid-(3) (VIb).

15 g Sorbinsäure-[β -chlor-äthyl]-ester (II) und 6.2 g Acrylsäure-chlorid wurden in 20 ccm trockenem Xylol 5 Stdn. unter Rückfluß

¹¹⁾ Nach Beilstein, IX, S. 864. Schmp.: 320—330°.

¹²⁾ W. Borsche, A. 386, 368 [1912].

¹³⁾ Analog der Darstellung von *p*-Toluylsäure aus Tolunitril; Gattermann-Wieland, „Die Praxis d. organ. Chemikers“, 24. Auflage, S. 289.

gekocht. Nach dem Abdestillieren von Lösungsmittel und unverändertem Ausgangsmaterial im Vak. ging das Reaktionsprodukt VIb bei 0.2 mm zwischen 150—154° als farbloses Öl über. Ausb. 14 g.

7.605, 6.180 mg Sbst.: 8.400, 6.820 mg AgCl.

$C_{11}H_{14}O_3Cl_2$ (265). Ber. Cl 26.82. Gef. Cl 27.32, 27.30.

Abbau zur 4-Methyl-isophthalsäure (VII): 13.3 g des Additionsproduktes VIb wurden in einem Bombenrohr unter Kühlung portionsweise mit 5.1 ccm Brom versetzt. Die Bromfarbe verschwand zuerst allmählich, später blieb sie bestehen. Wir erhitzen das zugeschmolzene Rohr 3 Stdn. auf 80° und 2 Stdn. auf 100°. Nach dem Absaugen von überschüssigem Brom und Bromwasserstoff wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0.25} 145—154°; n_D 1.5497.

7 g des Dehydrierungsproduktes wurden mit 100 ccm Wasser und 60 ccm 2-n. NaOH einige Zeit zum Sieden erhitzt. Aus der angesäuerten Lösung schieden sich beim Erkalten Krystalle aus, die, mehrfach aus Eisessig und 85-proz. Ameisensäure umkrystallisiert, bei 324—325° (korr.) schmolzen. Misch-Schmelzpunkt mit der 4-Methyl-isophthalsäure: 325—327.5° (korr.).

Umsetzung mit Diäthylamin: 14 g VIb wurden im Bombenrohr unter Kühlung mit 9.6 g Diäthylamin vermischt, einige Zeit stengelassen und nachher 20 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser aufgenommen, mit Carbonat alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der ätherischen Lösung entzogen wir die Base mit 2-n. Salzsäure, machten die saure Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch und nahmen wieder mit Äther auf. Trocknen über K_2CO_3 und Destillation im Hochvakuum lieferte Substanz IX. Sdp._{0.3} 198°; n_D 1.4904. Ausb. 10.5 g.

5.470 mg Sbst.: 0.382 ccm N (21°, 760 mm).

$C_{10}H_{14}O_3N_2$ (338.3) Ber. N 8.28. Gef. N 8.11

Pharmakologische Prüfung des Hydrochlorides von IX: 6.8 g Base wurden mit 20 ccm n-Salzsäure versetzt. Die neutrale Lösung schmeckte stark bitter. Bei der Prüfung auf Toxizität, am isolierten Meerschweinchen-Herzen und bezüglich des Anaesthesierungsvermögens verhält sich das Präparat gleich wie der Sorbinsäure-diäthylaminoäthylester (S. 2537 u. 2540). In Versuchen mit der Thermostromuhr läßt das Präparat in einer Dosierung von 3 mg/kg eine geringgradige Erweiterung der Muskelgefäße erkennen; der Blutdruck sinkt dabei vorübergehend leicht ab. Bei Dosen von 10 mg/kg erfolgt eine starke Blutdrucksenkung, bei noch höheren Dosen der Tod, wahrscheinlich infolge einer Herzschädigung. Am Meerschweinchen-Uterus verursachen Konzentrationen bis 1:2000 nach langer Latenzzeit eine geringe Kontraktion. Am Darm erzeugt das Präparat bereits 1:1000000 eine geringe Tonussteigerung, ist aber beim Darm in situ ohne Wirkung.

Addition von Maleinsäure-anhydrid an Sorbinsäure- [β-chlor-äthyl]-ester.

51 g Sorbinsäure-[β-chlor-äthyl]-ester und 30 g Maleinsäure-anhydrid wurden in 120 ccm Xylol 2—3 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Krystalle saugte man ab, krystallisierte aus Xylol um und trocknete im Vak. über siedendem Alkohol. Schmp. 124° (korr.). Ausb. 46 g. (Substanz III, S. 2536).

$C_{12}H_{13}O_5Cl$ (272.5). Ber. Cl 13.01. Gef. Cl 12.69.

Abbau mit Kaliumferricyanid in soda-alkalischer Lösung zur *p*-Toluolsäure (V): 4 g des Additionsproduktes III vom Schmp. 124° wurden unter Erwärmen in 200 ccm 2-*n*. Sodalösung gelöst, hierauf 18 g Kaliumferricyanid hinzugefügt und 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2-*n*. Schwefelsäure angesäuert, bis die Flüssigkeit lackmussauer war. Es trat ein leichter Geruch nach Blausäure sowie zum Schluß etwas Aufschäumen auf. Die ausgefallenen Krystalle wurden 3-mal aus Wasser umkrystallisiert. Schmp. 182° (korr.). Keine Schmelzpunktsdepression im Gemisch mit käuflicher *p*-Toluylsäure.

0.1033, 0.582 g Sbst.: 7.60, 4.25 ccm n_{10} NaOH.

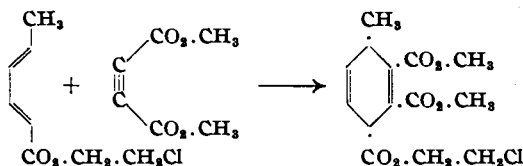
$C_8H_8O_2$ (136.1). Ber. Äquiv.-Gew. 136.1. Gef. Äquiv.-Gew. 136, 137.

Dehydrierung mit Brom: Zu 2.7 g Maleinsäure-Anlagerungsprodukt vom Schmp. 124° (III) ließ man 1.18 ccm Brom zutropfen und erhitzte 3 Stdn. im Bombenrohr auf 130°. Die erhaltenen Krystalle wurden auf Ton abgepreßt und 3-mal aus Benzol umkrystallisiert. Man erhielt glänzende Blättchen vom Schmp. 180°. Sie sind in kalter Natronlauge unlöslich, lösen sich jedoch leicht beim Erwärmen. Durch Säurezusatz tritt keine Fällung mehr ein. Die Analyse zeigt, daß das Anhydrid der 4-Methyl-benzol-tricarbonensäure-(1.2.3) (IV) vorliegt.

3.732, 3.646 mg Sbst.: 7.960, 7.785 mg CO_2 , 1.085, 1.055 mg H_2O .

$C_{10}H_8O_6$ (206). Ber. C 58.3, H 2.91. Gef. C 58.17, 58.24, H 3.26, 3.24.

Anlagerung von Acetylendicarbonensäure-dimethylester an den Sorbinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester.



8.8 g Sorbinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und 7.1 g Acetylendicarbonensäure-dimethylester wurden in 20 ccm Xylol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt war ein dickflüssiges, gelbliches Öl; Sd._{0,25} 190—194° (unt. geringer Zers.). n_D 1.5028.

$C_{14}H_{17}O_6Cl$ (316.7). Ber. Cl 11.23. Gef. Cl 11.74, 11.92.

Hrn. Professor Lautenschläger (I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Höchst-M.) sind wir für die pharmakologische Untersuchung der Präparate zu großem Dank verpflichtet.