

1259. Woldemar Schneider

Zur Kenntnis der Tropasäureester und verwandter Verbindungen

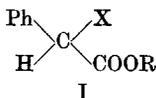
2. Mitteilung

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. Dr. K. W. Merz

(Eingegangen am 29. Juni 1953)

Im Verlauf der Untersuchungen über die Razemisierung optisch aktiver Tropasäureester war die Frage aufgetaucht, ob in den Estern ein geringer Enolgehalt vorliegt. Wie gezeigt werden konnte¹⁾, lassen sich Tropasäureester in ihre Alkaliverbindungen überführen, aus denen sie unverändert bzw. razemisiert, sofern man bei der Darstellung der Esterenolate von den optisch aktiven Estern ausgeht, zurückgewonnen werden können. Die Frage nach einem evtl. Enolgehalt der Ester ist auch im Hinblick auf die leichte Razemisierbarkeit gewisser Tropanalkaloide von Bedeutung²⁾.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ ist ausführlich dargelegt worden, daß infolge des geringen elektromeren Effektes einer Carboxalkylgruppe die desmotrope Form eines Monocarbonsäureesters nicht nachweisbar ist, selbst wenn bestimmte konstitutionelle Eigentümlichkeiten eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der Enolform erwarten lassen. Um das Vorliegen eines, wenn auch sehr geringen Enolgehaltes in Carbonsäureestern vom Typus I nachzuweisen, wurde seinerzeit das



Ultrarotspektrum des Tropasäuremethylesters¹⁾ aufgenommen, ohne jedoch an Hand des Spektrums eine endgültige Entscheidung über das Vorliegen einer Enolform treffen zu können, da die im Säurerest des Esters vorhandene primäre alkoholische OH-Gruppe den ultrarotspektroskopischen Nachweis einer evtl. vorhandenen enolischen OH-Gruppe beeinträchtigt.

Die Ultrarot-Spektroskopie ist in den letzten Jahren zu einem wichtigen Hilfsmittel für die organische Chemie geworden. Mit ihrer Hilfe ist es in vielen Fällen möglich, mit chemischen Methoden nur schwer oder gar nicht lösbare Fragestellungen zu beantworten. Darüber hinaus charakterisiert das Ultrarot-Spektrum eine Verbindung durch eine Vielzahl in Frequenz und Intensität festliegender Banden weitgehender als dies durch die üblichen physikalischen Daten geschieht. Besonders hat sich die Ultrarot-Spektroskopie bei der Konstitutionsermittlung und Analyse unbekannter Verbindungen bestens bewährt³⁾.

Wie bereits bei der Untersuchung des Tropasäuremethylesters angedeutet wurde¹⁾, genügt oftmals zur sicheren Deutung eines Ultrarotspektrums und damit der chemischen Konstitution der Verbindung das Spektrum der fraglichen Substanz allein nicht, sondern es müssen Spektren von solchen Verbindungen zum

¹⁾ W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286, 94 (1953).

²⁾ W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 284, 306 (1951).

³⁾ W. Lüttke, Angew. Chem. 63, 402 (1951).

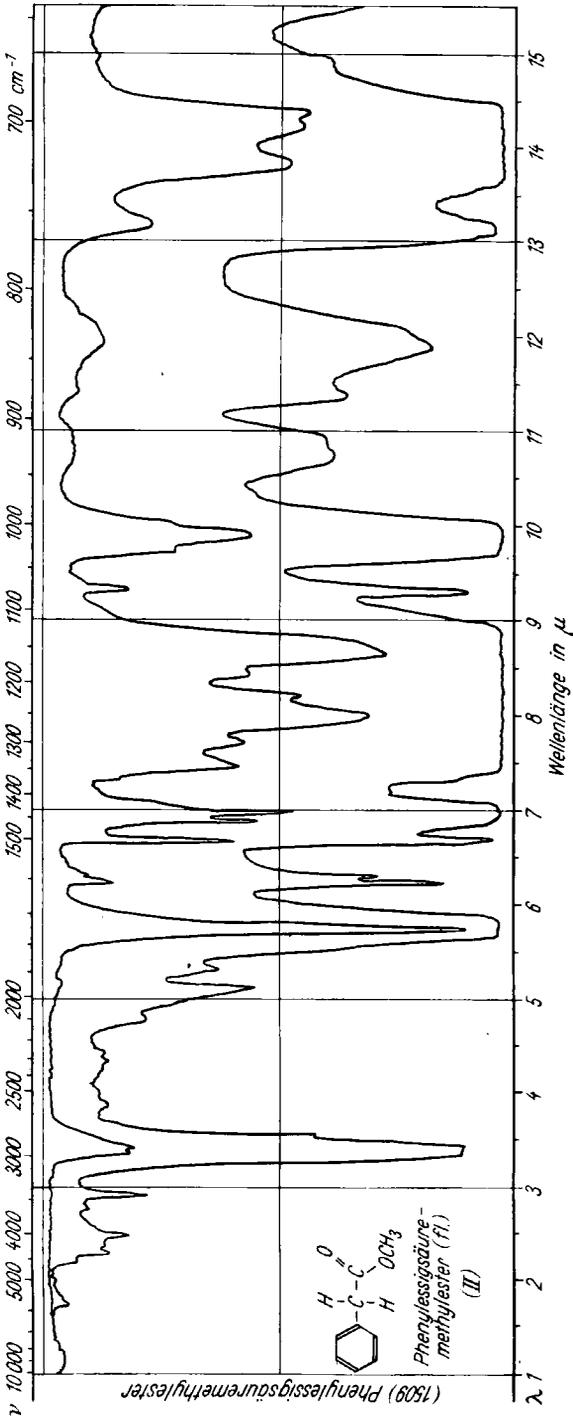


Abb. 1

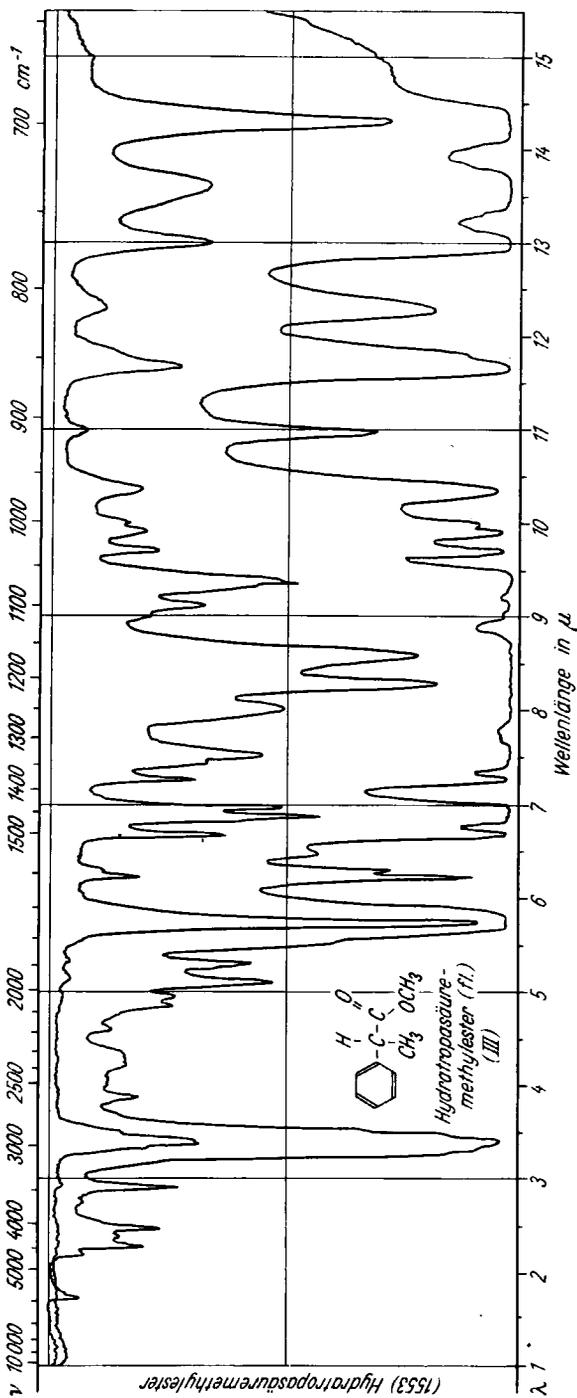


Abb. 2

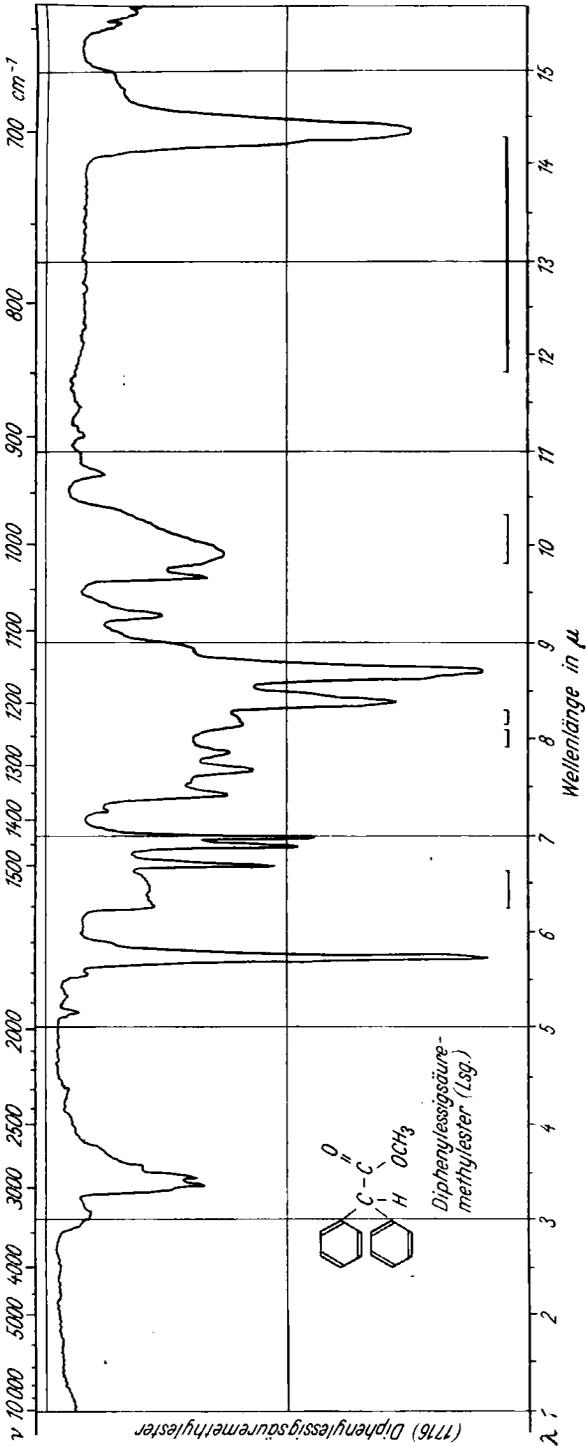


Abb. 3a

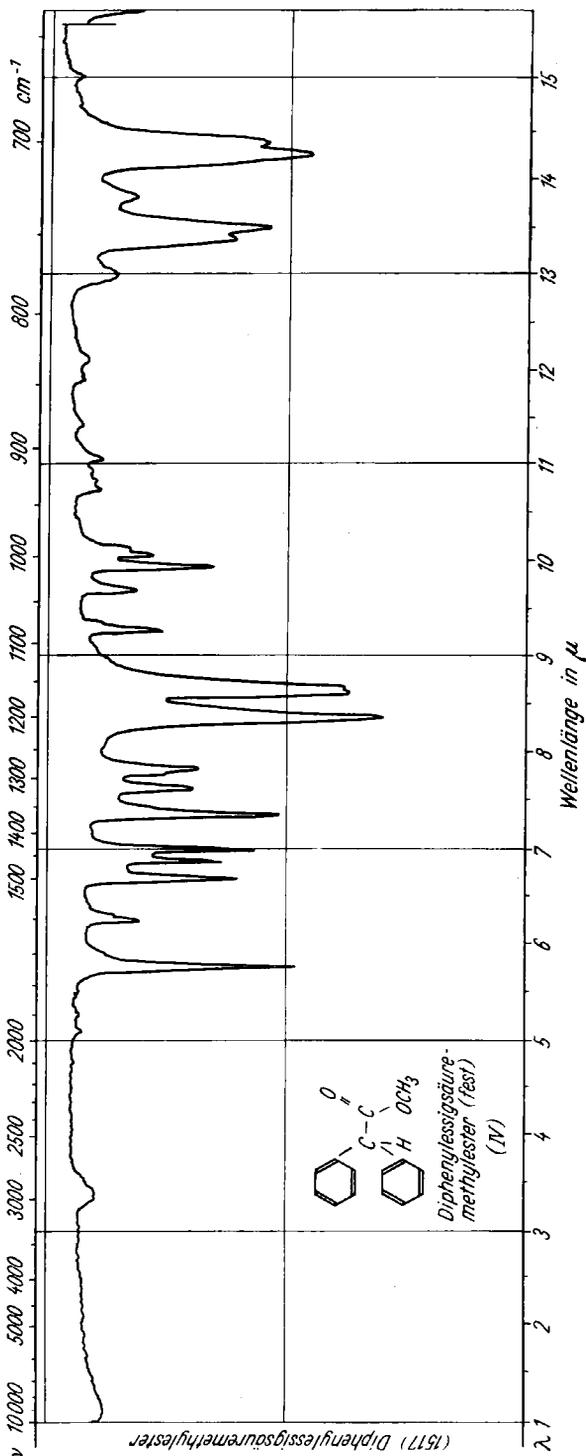


Abb. 3b

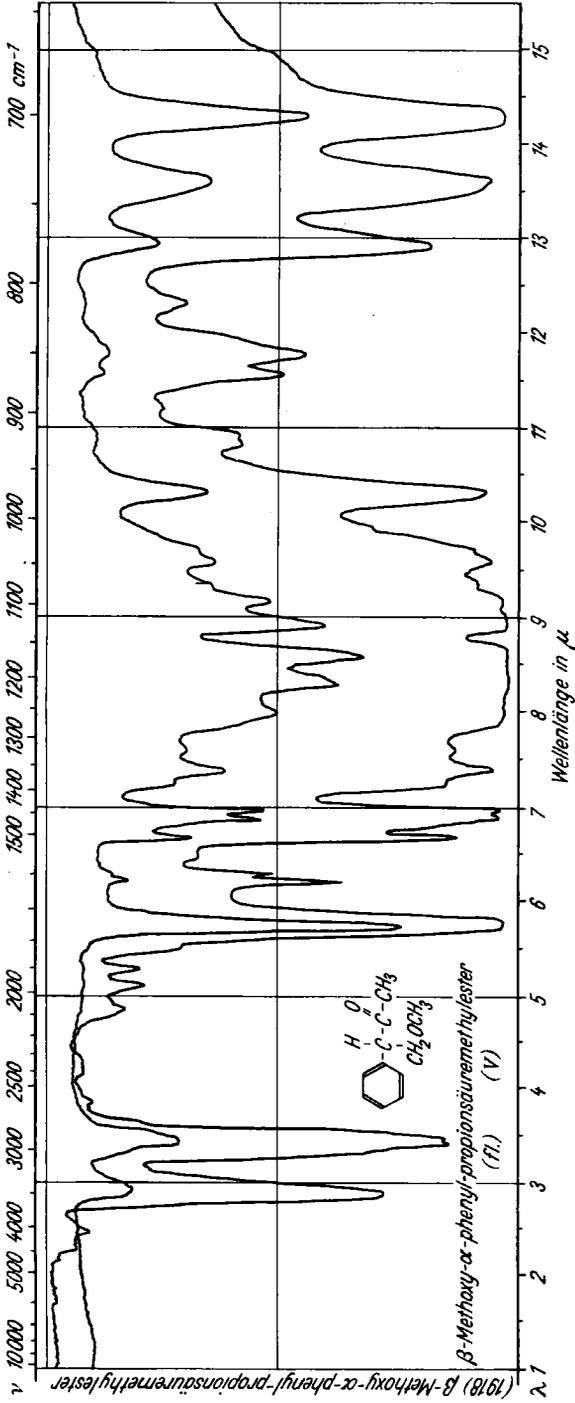


Abb. 4

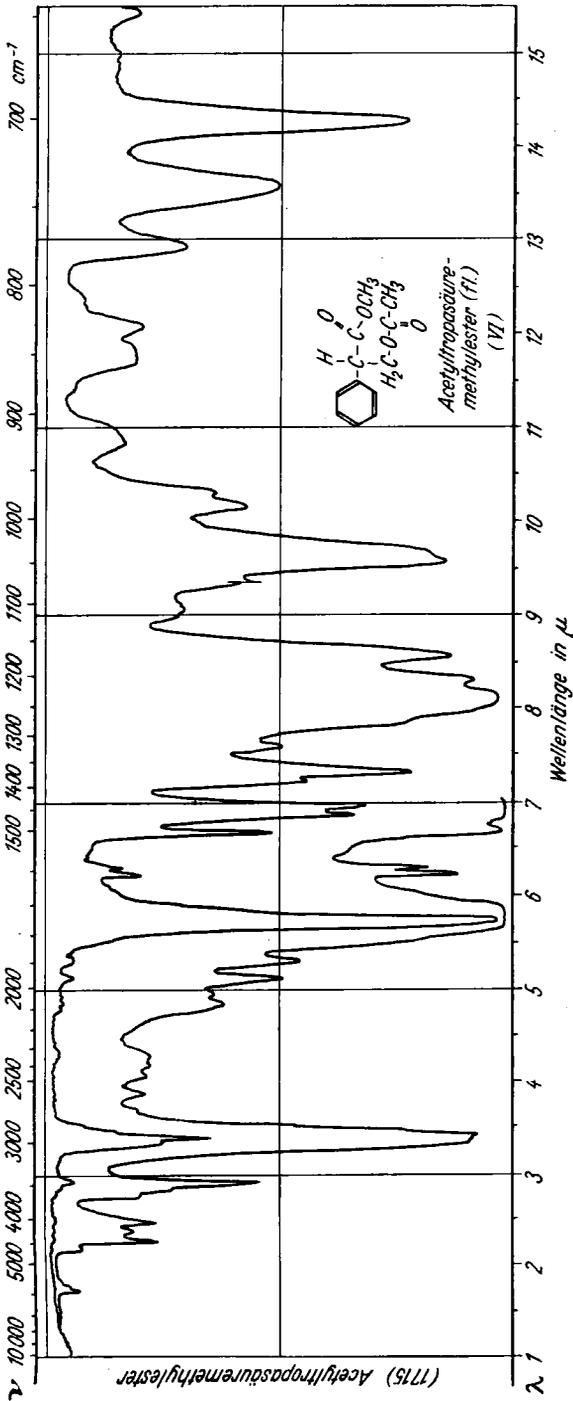


Abb. 5

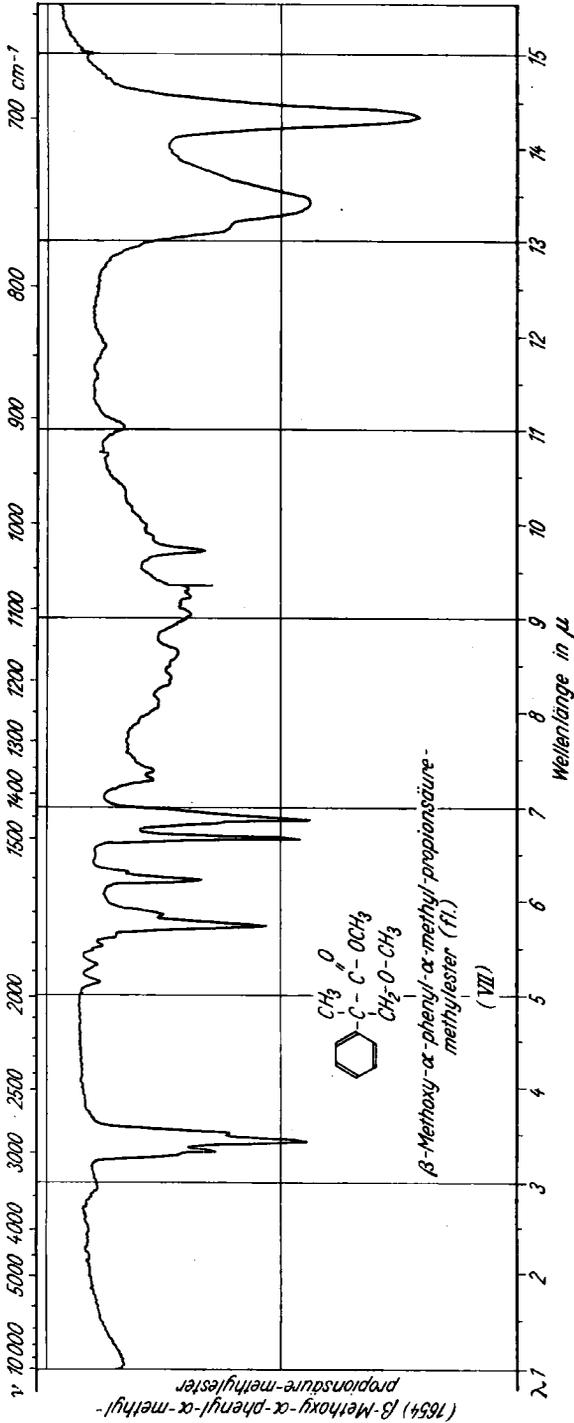


Abb. 6

Vergleich herangezogen werden, die in ihrer Molekülstruktur weitgehende Analogien zu der zu untersuchenden Substanz aufweisen.

Das Vorliegen einer Enolform gibt sich im Ultrarot-Spektrum durch folgende Banden zu erkennen;

1. einer OH-Bande der OH-Valenzschwingung in der Gegend von 3600 cm^{-1} ,
2. einer Bande zwischen 1600 und 1680 cm^{-1} , die der $\overset{\rightarrow}{\text{C}}=\overset{\leftarrow}{\text{C}}$ -Valenzschwingung zuzuordnen ist.

Um den störenden Einfluß der in der Tropasäure vorhandenen primären alkoholischen OH-Gruppe auszuschalten, die, wie das Spektrum des Tropasäuremethylesters zeigt (Abb. 7), eine starke Absorptionsbande bei 3442 cm^{-1} aufweist, wurden hydroxylfreie substituierte Essigsäureester einerseits und an der OH-Gruppe substituierte Tropasäureester andererseits zum Vergleich in den Kreis der Betrachtungen einbezogen. Die aufgenommenen Spektren (Abb. 1—6)*) ergaben eine weitgehende Übereinstimmung in den für das Vorliegen einer evtl. Enolform als Indiz dienenden Frequenzbereichen. Die Spektren wurden in einem Perkin-Elmer-Spektrometer (Doppelstrahlmodell 21) aufgenommen.

Alle untersuchten Ester (Tabelle 1) zeigen die für das normale Estercarbonyl typische Bande in der Gegend von 1740 cm^{-1} , die der $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung zuzuordnen ist und im Einklang damit eine der 1. Oberschwingung der $\text{C}=\text{O}$ -Grundschiwingung zukommende Bande in der Gegend von 3480 cm^{-1} . Bei 1603 cm^{-1}

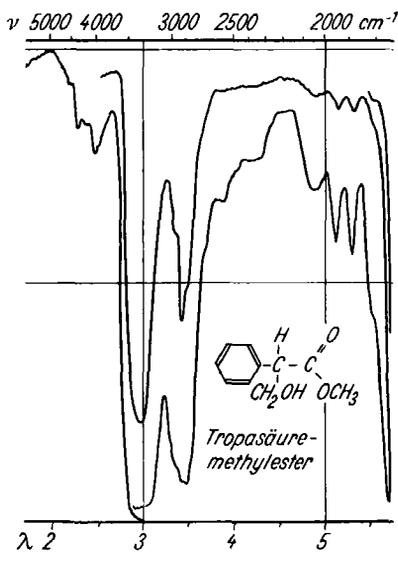


Abb. 7.
Tropasäuremethylester, rein.

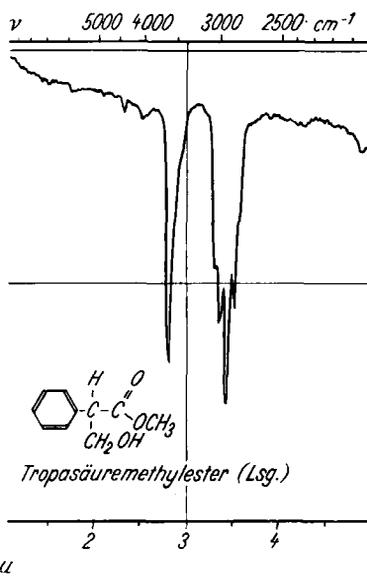


Abb. 8. Tropasäuremethylester gelöst
in CCl_4 , Konz. 13,6 mg in 5 cem.

*) Herrn Professor Dr. R. Mecke, Physik.-chem. Inst. Freiburg, bin ich zu großem Dank für die Registrierung der Spektren verpflichtet.

Tabelle 1

	Ester-Carbonyl Grundschiwingung	Ester-Carbonyl 1. Oberschiwingg.	Benzol- schiwingungen
II $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	1739	3484	1603 1587
III $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1739	3484	1607 1587
IV $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	1745 1733	3300	1597 1587
V $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	1742	3509 3424	1607 1587
VI $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OOCCH}_3 \end{array}$	1742	3472	1603 1585
VII $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	1739	3460	1603 1585

und 1585 cm^{-1} finden sich die typischen Benzolfrequenzen. Damit dürfte der sichere Beweis erbracht sein, daß keiner der untersuchten Ester in reinem Zustand die desmotrope Form enthält, sondern ausschließlich in der Ketoform vorliegt. Erhärtert wird dieser Befund durch die Frequenzkonstanz der angezogenen Banden des β -Methoxy- α -methyl- α -phenyl-propionsäuremethylesters (VII), bei welchem das Auftreten einer Enolform wegen des Fehlens des zum Ester-Carbonyl α -ständigen Wasserstoffs ausgeschlossen ist. Die Lagen der beobachteten Benzolbanden stimmen weiterhin mit denen der beim Toluol und Äthylbenzol beobachteten überein.

Bei der Auswertung des Ultrarotspektrums des Tropasäuremethylesters¹⁾ war ferner noch offengelassen worden, ob der Ester als Chelat vorliegt. Die breite Bande des reinen Esters bei 3442 cm^{-1} (Abb. 7) deutet auf eine über Wasserstoffbrücken assoziierte OH-Gruppe hin. Es blieb noch zu klären, ob es sich dabei um eine

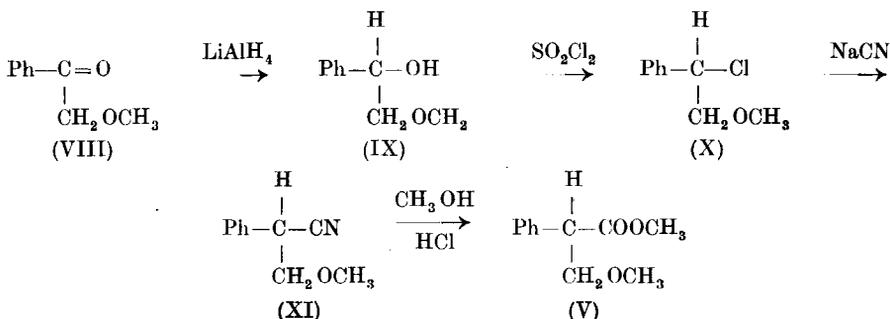
innere Wasserstoffbrücke (Chelatisierung) oder um zwischenmolekulare Assoziation handelt. Das Ultrarotspektrum des in Tetrachlorkohlenstoff gelösten Esters (Abb. 8) zeigt, daß die breite Assoziationsbande bei 3442 cm^{-1} des reinen Stoffes bei der Verdünnung in eine scharfe Bande bei 3650 cm^{-1} übergeht. Die zwischenmolekulare Assoziation wird also durch die Verdünnung mit dem unpolaren Lösungsmittel vollständig aufgehoben. Dieser Befund schließt das Vorliegen eines Chelates aus, da sonst die im reinen Stoff beobachtete Assoziationsbande auch bei der Verdünnung auftreten müßte. Der breite Fuß der beobachteten Bande bei 3650 cm^{-1} kommt durch Überlagerung der OH-Valenzschwingung mit der 1. Oberschwingung der Carbonylfrequenz zustande, die sich in einer Schulter bei 3472 cm^{-1} zu erkennen gibt**).

Die zur Untersuchung benötigten, zum Teil noch nicht bekannten Ester wurden wie folgt dargestellt:

α -Phenylpropionsäure (Hydratropasäure) wurde durch Oxydation des α -Phenylpropionaldehyds mit Silberoxyd nach *M. Delépine* und *A. Bonnet*⁴⁾ gewonnen. Der dazu benötigte Aldehyd wurde durch *Darzenssche* Kondensation von Azetophenon und Monochloressigsäureäthylester mit Natriumamid zu β -Methyl- β -phenylglyzidsäureäthylester und nachfolgender Umsetzung mit Natriumäthylat dargestellt⁵⁾. Das Semicarbazon des Hydratropaaldehyds schmilzt scharf bei $152,2^\circ$ unter dem Heizmikroskop. Nach Veresterung der Hydratropasäure mit Diazomethan ging der α -Phenylpropionsäuremethylester (III) unter 3 mm Hg bei $73,5\text{--}74^\circ$ über.

Phenylelessigsäuremethylester (II) und Diphenylelessigsäuremethylester (IV) wurden durch Veresterung der freien Säuren mit Diazomethan erhalten.

β -Methoxy- α -phenylpropionsäuremethylester (V) wurde einerseits durch Methylierung des Tropasäuremethylesters mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxyd gewonnen. Andererseits wurde der Ester (V), ausgehend vom ω -Methoxyazetophenon, auf folgendem Weg erhalten:



ω -Methoxyazetophenon (VIII), nach *D. D. Pratt* und *R. Robinson*⁶⁾, dessen Semicarbazon bei $128,5^\circ$ schmilzt, wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zu β -Me-

**) Herrn Dr. *W. Lüttke*, Physik.-chem. Inst. Freiburg, danke ich für Diskussionen über die wiedergegebenen Ultrarot-Spektren.

4) *M. Delépine* und *A. Bonnet*, Bull. Soc. Chim. France 4, 5, 879 (1909).

5) Org. Syntheses 24, 82, 87 (1944).

thoxy- α -oxy- α -phenyl-äthan (IX) reduziert, das in Übereinstimmung mit der Literatur bei 132° unter 18 mm Hg übergang. Die Überführung in β -Methoxy- α -phenyl- α -chlor-äthan (X) mit Thionylchlorid in Pyridin verlief nicht befriedigend. Das bei K_{p_2} 68° übergehende gelbliche Öl konnte trotz mehrfacher Rektifizierung nicht analysenrein erhalten werden. Die Verbindung enthielt noch unumgesetztes Carbinol (IX), das sich im Ultrarotspektrum des Esters (V) in einer Bande bei 3509 cm^{-1} zu erkennen gibt. Dieser Befund ist zugleich ein Beispiel für die Anwendung der Ultrarotspektroskopie zu Reinheitsprüfungen. Das Chlorid (X) wurde mit Natriumcyanid in Gegenwart von wenig Natriumjodid in trockenem Azeton zu β -Methoxy- α -phenyl- α -cyan-äthan (XI) umgesetzt und sofort über das Imino-ätherhydrochlorid zum Ester (V) nach *A. Pinner*⁷⁾ verseift.

Zur Bereitung des β -Acetoxy- α -phenyl-propionsäuremethylesters (VI) wurde Tropasäure mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Die erhaltene Acetyltropasäure ergab mit auf anderem Wege⁸⁾ in weniger guter Ausbeute bereiteter acetylierter Tropasäure keine Depression. Der mit Diazomethan erhaltene, im Vakuum destillierte Ester (VI) zeigte beim tagelangen Stehen im Eisschrank Neigung zur Kristallisation. Er wurde daher im Hochvakuum bei 10^{-3} Torr rektifiziert, wobei er bei 95° konstant als farbloses Öl übergang, ohne jedoch zu kristallisieren.

Zur Darstellung von β -Methoxy- α -methyl- α -phenyl-propionsäuremethylester (VII) wurde zunächst versucht, die aus im Hochvakuum gereinigten, kristallisierten DL-Tropasäuremethylester und Natriumamid dargestellte Dinatriumverbindung¹⁾ mit Methyljodid umzusetzen, was jedoch nicht gelang. Dagegen reagierte das mit metallischem Kalium bereitete Esterenolat des DL-Tropasäuremethylesters unter gleichzeitiger Verätherung der Alkoholatgruppe, wenn auch in schlechter Ausbeute, zu dem gewünschten Ester (VII).

Zusammenfassung

An Hand der Ultrarotspektren verschiedener aromatisch-substituierter Essigsäure- und Propionsäuremethylester des allgemeinen Typus I wird gezeigt, daß trotz des vorhandenen prototropen Effektes die Ester in reinem Zustand ausschließlich in der Ketoform vorliegen.

Beschreibung der Versuche

Phenyllessigsäuremethylester (II)

Aus Phenyllessigsäure und Diazomethan in abs. Äther. Farblose Flüssigkeit, $K_{p_{15}}$ 102,5°.

α -Phenylpropionsäuremethylester (Hydratropasäuremethylester) (III)

a) α -Phenylpropionaldehyd⁹⁾. K_{p_3} 58,5–59,5°. Semicarbazon, Blättchen, Smp. 152,5°.

b) α -Phenylpropionsäure aus α -Phenylpropionaldehyd durch Oxydation nach *M. Delépine* und *A. Bonnet*⁴⁾. K_{p_2} 112–113°.

c) α -Phenylpropionsäuremethylester aus α -Phenylpropionsäure und Diazomethan in abs. Äther. Farblose Flüssigkeit, K_{p_3} 73,5–74°.

Diphenyllessigsäuremethylester (IV)

⁶⁾ *D. D. Pratt, R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 123, 748 (1923).*

⁷⁾ *Houben-Weyl, 4. Aufl. Bd. VIII, 536.*

⁸⁾ *R. Wolffenstein, L. Mamlock, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 723 (1908).*

⁹⁾ *Org. Syntheses 24, 82, 87 (1944).*

Aus Diphenylessigsäure und Diazomethan in abs. Äther. Tafeln. Smp, 58,5°.

β -Methoxy- α -phenylpropionsäuremethylester (V)

a) Aus Tropasäuremethylester und Methyljodid:

1 g im Hochvakuum destillierter, kristallisierter, inaktiver Tropasäuremethylester wird in 5 ccm abs. Äther gelöst, mit 2,5 g Methyljodid und einigen Tropfen abs. Methanol vermischt und unter Kühlung nach und nach mit 2 g Silberoxyd versetzt. Nach dem Eintragen wird auf dem Wasserbad langsam zum Sieden erhitzt und 1 Std. im leichten Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wird vom ausgeschiedenen Silberjodid abfiltriert, Äther und überschüssiges Methyljodid werden abdestilliert und der Rückstand im Vakuum rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, K_{p_5} 99°.

b) Aus ω -Methoxyacetophenon (VIII):

ω -Methoxyacetophenon (VIII)

nach D. D. Pratt und R. Robinson⁶⁾, farblose Flüssigkeit, $K_{p_{15}}$ 118–120°.

ω -Methoxyacetophenonsemicarbazon

Nadeln aus verd. Alkohol, Smp. 128,5°.

$C_{10}H_{13}O_2N_3$ (207,2) Ber.: N 20,27; Gef.: N 20,15

β -Methoxy- α -oxy- α -phenyl-äthan (IX)

Zu einer Mischung von 2 g Lithiumaluminiumhydrid und 250 ccm abs. Äther werden unter Rühren und Sieden des Äthers 7 g ω -Methoxyacetophenon, gelöst in 50 ccm abs. Äther, innerhalb $\frac{3}{4}$ Std. zugetropft und das Reaktionsgemisch noch $\frac{1}{2}$ Std. im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig 20 ccm Wasser zugetropft und anschließend die ausgefallenen Hydroxyde mit 8%iger Schwefelsäure in Lösung gebracht. Nach dem Abtrennen der Ätherphase wird die wäßrige Flüssigkeit mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach Waschen und Trocknen der vereinigten Ätherlösungen wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende schwach gelbe Öl im Vakuum destilliert. Farbloses Öl, $K_{p_{18}}$ 132°, K_{p_1} 66–67°. Ausbeute 6,2 g (87% d. Th.).

β -Methoxy- α -chlor- α -phenyl-äthan (X)

Zu 4,4 g Carbinol (IX) in 2,3 g Pyridin werden unter Rühren langsam 3,9 g Thionylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich dabei dunkelbraun. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird mit 20 ccm Eiswasser versetzt und das abgeschiedene braune Öl ausgeäthert. Nach dem Waschen und Trocknen des Ätherauszugs wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl im Vakuum destilliert. Farbloses Öl, K_{p_2} 69–70°. Ausbeute 1,8 g (36,2% d. Th.).

$C_9H_{11}OCl$ (170,6) Ber.: Cl 20,77; Gef.: Cl 18,85

β -Methoxy- α -cyan- α -phenyl-äthan (XI)

1 g Chlorid (X) wird mit 0,6 g Natriumcyanid und 0,1 g Natriumjodid in 12 ccm trockenem Azeton 11 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Filtrieren wird das Azeton abdestilliert und der Rückstand im Äther aufgenommen. Der Filtrationsrückstand wird mit Äther ausgekocht, die vereinigten Ätherauszüge werden mit Thiosulfat und Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers anfallende schwach gelbe Öl wird sofort weiterverarbeitet. Rohausbeute 0,67 g (69% d. Th.)

β -Methoxy- α -phenyl-propionsäuremethylester (V)

0,5 g der Verbindung (XI) werden in 20 ccm abs. Methanol gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Es wird über Nacht verschlossen stehengelassen und anschließend die klare hellbraune Lösung mit 50 ccm Wasser versetzt. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, K_{p_5} 98–99°. Ausbeute 0,53 g (85% d. Th.).

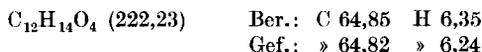
$C_{11}H_{14}O_3$ (194,2) Ber.: C 68,02 H 7,26
Gef.: » 67,37 » 6,94

Der Ester enthält nach Ausweis des UR-Spektrums noch unverändertes Carbinol (IX).
 β -Acetoxy- α -phenyl-propionsäuremethylester (VI)

a) β -Acetoxy- α -phenyl-propionsäure

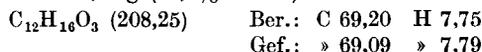
2 g DL-Tropasäure werden mit 15 g Essigsäureanhydrid übergossen und bis zur Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von 1 Tropfen konz. Schwefelsäure wird bei Zimmertemperatur 24 Std. stehengelassen. Nach Zugabe von 100 ccm Methanol läßt man über Nacht stehen, fällt die Schwefelsäure mit CaCO_3 aus, destilliert Methanol und Essigsäuremethylester im Vakuum bis auf etwa 15 ccm ab und kristallisiert die ausgeschiedenen Kristalle aus Wasser um. Lange seidige Nadeln, Smp. 88,5°. Ausbeute 1,6 g (64% d. Th.).

b) Ester (VI) aus vorstehender Verbindung mit Diazomethan in abs. Äther. Farbloses Öl. Kp_{10-3} 95°.



β -Methoxy- α -methyl- α -phenyl-propionsäuremethylester (VII)

Zu 1,6 g Dikaliumtropasäuremethylester (analog der Dinatriumverbindung nach W. Schneider¹) aus DL-Tropasäuremethylester und metallischem Kalium bereitet) werden in 100 ccm abs. Äther 15 g Methyljodid zulaufen gelassen, wobei sich das anfangs milchig-weiße Reaktionsgemisch gelblich verfärbt. Nach dem Zutropfen wird 7 Std. im Sieden gehalten und anschließend überschüssiges Methyljodid unter Nachtropfen von Äther abdestilliert. Nach dem Versetzen mit Wasser wird sofort getrennt und die wäßrige Phase ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge ergeben nach dem Waschen mit Thiosulfat und Wasser und Trocknen mit Na_2SO_4 ein schwach gelbliches, aromatisch riechendes Öl. Kp_{10-4} 98°. Ausbeute 0,45 g (34,6% d. Th.).



Dem „Fond der Chemie“ sei für die dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Br. bewilligten Apparate, durch die die vorliegende Arbeit ermöglicht wurde, verbindlichst gedankt.

Berichtigung

In der Arbeit Nr. 1250:

E. Graf und E. Fiedler, Adsorptionstitrations von Salzen organischer Basen mittels Silicowolframsäure, veröffentlicht in Heft 8/1953 dieser Zeitschrift auf Seite 401—416, muß in der Tabelle auf Seite 409 unter „D“ eingesetzt werden:

	Mol.-Gew.	Einwaage mg	Wasser ccm	Indikator	Tropfen	1 ml 0,05 n-SWS = mg	Bemerkungen
D. Quartäre Ammoniumverbindungen							
Thiamin-chlorhydrat (Vitamin B ₁)	337,27	5—50	5—20	Metanilg.	2—6	8,432	In Ampullen: 1 ml mit Wasser auf die angegeb. Konzentration verdünnen. ¹⁾

Abgeschlossen am 30. Oktober 1953

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. Fr. v. Bruchhausen, Braunschweig, Pharm.-chem. Institut der Technischen Hochschule; für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. — Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. — III/18/127/KB/Z 045.