

körnige Niederschlag reagierte nicht mehr mit Aminen. Nach Umkristallisieren aus Wasser weiße Kristalle. Fp: $> 370^{\circ}$:

$C_7H_4N_2Cl_4$ 257,95

Ber.: C 32,59%

Gef.: C 33,07%

„ H 1,5%

„ H 1,99%

„ Cl 54,98%

„ Cl 53,86%

Literatur:

- (1) R. O. Roblin jun. und J. W. Clapp, J. Amer. chem. Soc. 72, 4890 (1950).
- (2) J. G. Everett, J. chem. Soc. [London] 1930, 2402—08; Gosh und Guha, Chem. Abstr. 24, 618 (1930).
- (3) Houben-Weyl, Methoden d. org. Chem., IV. Aufl., G. Thieme-Verlag, Stuttgart, Bd. IX, 278.
- (4) K. Freudenberg, Liebigs Ann. Chem. 433, 230 (1923).

Anschrift: Dr. W. Knobloch, Inst. f. Medizin und Biologie der Dtsch. Akad. der Wissenschaften. — Abt. Pharmakologie, Berlin NW 7, Clara-Zetkin-Str. 94.

1659. Benno Reichert und H. Schäfer

Über in 3-Stellung substituierte Tetronsäuren*)

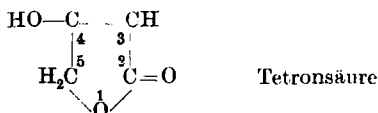
II. Mitteilung: Tetronsäurederivate

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
und dem Laboratorium Dr. Schuler und Lange, Hamburg

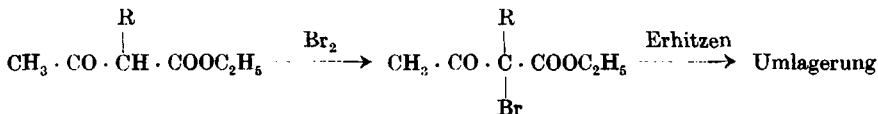
(Eingegangen am 18. Oktober 1957)

Ausgehend von der Tatsache, daß die Kombination von Salzen der 3-Benzyltetronsäure und der 3-n-Butyltetronsäure mit Aminophenazon einen überadditiven Effekt der analgetischen Wirkung der an sich nur schwach analgetisch wirksamen Tetronsäurederivate hervorruft und daß die Tetronsäureabkömmlinge gute Lösungsvermittler für Aminophenazon darstellen¹⁾ haben wir eine Reihe von in 3-Stellung substituierten Tetronsäuren synthetisiert und berichten im folgenden über die hierbei gemachten Erfahrungen.

Zur Darstellung von in 3-Stellung substituierten Tetronsäuren

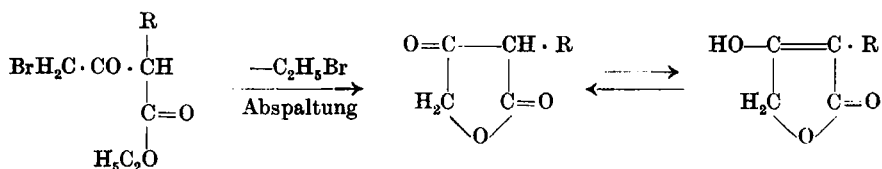


geht man zweckmäßig von geeignet substituierten Acetessigestern aus, die nach erfolgter Bromierung in der Wärme unter Abspaltung von Äthylbromid zu den entsprechenden Tetronsäurederivaten cyclisiert werden:

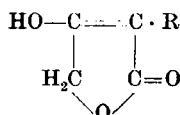


*) I. Mitt. Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 291, 100 (1958).

¹⁾ H. Hofmann, K. H. Boltze, K. H. Chemnitz, Arzneimittel-Forsch. 6, 208 (1956).



Nach diesem allgemeinen, im praktischen Teil näher beschriebenen Verfahren konnten folgende Tetronsäureabkömmlinge I bis X synthetisiert werden:



I: R = $-(\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CH}_3$ = n-Hexyl

II: R = $-(\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CH}_3$ = n-Octyl

III: R = $-(\text{CH}_2)_{15} \cdot \text{CH}_3$ = n-Cetyl

IV: R = $-\text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_3$ = Isobutyl

V: R = $-\langle \text{H} \rangle$ = Cyclohexyl

VI: R = $-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_3$ = (α -Phenyl)-äthyl

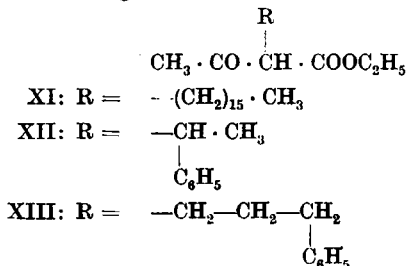
VII: R = $-\text{CH}_2 \cdot \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}_2} \cdot \text{CH}_2$ = (γ -Phenyl)-propyl

VIII: R = $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ = Benzhydryl

IX: R = $-\text{CH}_2 \cdot \langle \text{---NO}_2 \rangle$ = p-Nitrobenzyl

X: R = $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ = Carbäthoxymethyl

Die für die Synthese der Verbindungen III, VI und VII als Ausgangsstoffe erforderlichen substituierten Acetessigester



sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Ihre Darstellung erfolgte in der Weise, daß jeweils 1 Mol Natriumacetessigester, 0,5 Mol Acetessigester mit 1 Mol des entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylbromids in absolutem Alkohol umgesetzt wurde.

Während die bei 0° vorgenommene Bromierung der substituierten Acetessigester im allgemeinen glatt verläuft, können bei der Laktonisierung Schwierigkeiten, die sich in der Bildung unerwünschter Nebenprodukte zeigen, auftreten. Die Ausbeuten an Tetronsäurederivaten sind dann entsprechend niedrige, z. B. bei den Verbindungen III, V, VIII und IX.

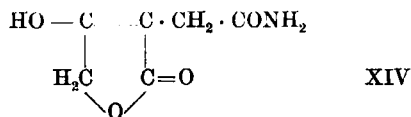
Besondere Mühe hat die Gewinnung der 3-Cyclohexyltetronsäure (V) gemacht. Bereits die Darstellung des für die Bromierung und Laktonisierung erforderlichen Cyclohexylacetessigesters²⁾ verläuft nicht glatt. Die aus Cyclohexanol und Acetessigester unter Verwendung von Bortrifluorid als wasserabspaltendes Mittel erhaltenen Mengen Cyclohexylacetessigester waren sehr gering. Die niedrigen Ausbeuten finden ihre Erklärung in den zahlreichen Nebenreaktionen, z. B. der Bildung von Cyclohexen, einer doppelten Anlagerung des Cyclohexylrestes an den Acetessigester, sowie einer inneren Kondensation von Acetessigester oder Cyclohexylacetessigester unter Bildung von Dehydracetsäure oder deren Derivaten.

Auch bei der Bromierung und Laktonisierung zum Tetronsäurederivat V treten Schwierigkeiten auf. Nur unter Einhaltung der im Versuchsteil beschriebenen Versuchsbedingungen erhält man bromfreie Produkte. Anscheinend tritt bei der Bromierung Bromsubstitution am Cyclohexylrest ein.

H. Hofmann³⁾ konnte bei seinen pharmakologischen Studien über die 3-Benzyl- und 3-n-Butyltetronsäure zeigen, daß diese Tetronsäurederivate eine deutliche sedative Wirkung zeigen. Der Gedanke, die sedative Wirkung durch eine geeignete Substitution am Tetronsäurering zu verstärken, war daher naheliegend.

Aus der Literatur ist hinreichend bekannt⁴⁾, daß Säureamide, insbesondere Substitutionsprodukte der Essigsäure gute Sedativa sind. Die Arzneimittel Novonal (WZ), Jucundal (WZ) und Neuronal (WZ) gehören in diese Körperklasse.

Wir verwendeten für unsere arzneimittelsynthetischen Studien die Verbindung X, die formal als ein Derivat der Essigsäure aufzufassen ist, als Ausgangsmaterial. Die in 3-Stellung befindliche Seitenkette $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ läßt sich unschwer durch Behandeln mit überschüssigem Ammoniak bei Raumtemperatur⁵⁾ in den Rest $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ überführen, man erhält das Säureamid XIV:



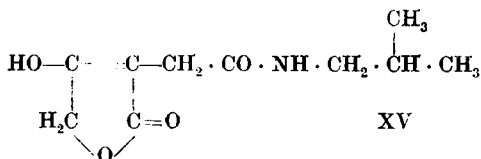
²⁾ I. T. Adams, Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 65, 552 (1943).

³⁾ I. c.

⁴⁾ H. P. Kaufmann, Arzneimittelsynthese, Springer Verlag Berlin 1953.

⁵⁾ Hans Meyer, Monatsh. Chem. 27, 31 (1906); ibid. 35, 189 (1914).

Verwendet man an Stelle von Ammoniak Isobutylamin als Aminkomponente, so resultiert die Verbindung XV in guter Ausbeute:

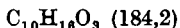


Beide Verbindungen (XIV und XV) haben sedative Wirkung; es lassen sich bei ihnen indessen keine Vorteile gegenüber den bereits bekannten und bewährten Beruhigungsmitteln erkennen*).

Beschreibung der Versuche

1. 3-n-Hexyl-tetronsäure (I)

30 g n-Hexylacetessigester⁶⁾ werden in 55 ml Chloroform gelöst und bei -5° bis 0° unter Rühren mit einer Lösung von 22,4 g Brom in 10 ml Chloroform vorsichtig versetzt. Nach der Zugabe des Broms läßt man eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und destilliert anschließend das Lösungsmittel ab. Wenn das Chloroform, zuletzt im Wasserstrahlvakuum auf dem siedenden Wasserbade, entfernt ist, wird im Ölbad 2 Stdn. auf $130-140^\circ$ erhitzt. Durch Anlegen von Vakuum werden das bei der Laktonisierung entstehende Äthylbromid sowie gasförmige Nebenprodukte entfernt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt fest. Man löst das Rohprodukt (66% d. Th.) in 150 ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung, behandelt die heiße Lösung mit Kohle, filtriert und fällt die 3-n-Hexyl-tetronsäure (I) mit verdünnter Salzsäure aus. Zur Reinigung kristallisiert man den Körper aus 30%iger Essigsäure oder aus methanolhaltigem Benzin um. Der Schmelzpunkt der reinen Substanz liegt bei $113-114^\circ$.



Ber.: C 65,20

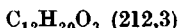
H 8,75

Gef.: „ 65,60

„ 8,64

2. 3-n-Octyl-tetronsäure (II)

Man erhält die Verbindung II in 40%iger Ausbeute aus 57 g n-Octylacetessigester⁷⁾, gelöst in 57 ml Chloroform und 37,8 g Brom in 12 ml Chloroform wie bei der Darstellung der 3-n-Hexyltetronsäure (I) beschrieben. Die nach dem Umlösen aus Petrolbenzin erhaltenen Kristalle schmelzen bei $107,5-108,5^\circ$.



Ber.: C 67,89

H 9,50

Gef.: „ 68,13

„ 9,47

Das Piperidinsalz der Säure II schmilzt bei $40,5-41^\circ$.

3. 3-Cetyl-tetronsäure (III)

Zur Darstellung wird eine Lösung von 37 g α -Cetylacetessigester (XI) in 50 ml Chloroform mit 16,7 g Brom, die in 9 ml Chloroform gelöst sind, wie unter 1. beschrieben, bromiert und cyclisiert. Nach der Laktonisierung kocht man das dunkle Reaktionsprodukt mit 500 ml 4%iger Sodalösung unter Zusatz von Kohle aus und filtriert heiß. Beim Ansäuern fällt die 3-Cetyl-tetronsäure in einer Ausbeute von 20% schmierig an. Zur Reinigung

*) Herrn Prof. Dr. H. Hofmann, Jena, sind wir für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung zu Dank verpflichtet.

⁶⁾ F. E. Blaise und Mitarbeiter, Bl. Soc. chim. France [3] 33, 827 (1880).

⁷⁾ M. Guthzeit, Liebigs Ann. Chem. 204, 2 (1880).

wird aus Dibutyläther umgelöst. Die so erhaltene kristalline Masse schmilzt zwischen 104—106°.

4. 3-sec.-Butyl-tetronsäure (IV)

Wie unter 1. angegeben, werden 109 g sec.-Butylacetessigester⁸⁾ in 109 ml Chloroform mit 83,5 g Brom in 33 ml Chloroform bromiert, anschließend im Vakuum bei 120° laktonisiert und die Lösung des festen Laktonisierungsproduktes in 1000 ml 5%iger Kaliumcarbonatlösung mit verdünnter Salzsäure umgefällt. Die Rohausbeute beträgt 38%. Der Körper schmilzt nach dem Umlösen aus 40%iger Essigsäure bei 100—101°.

$C_8H_{12}O_3$ (156,2)	Ber.: C 61,50	H 7,73
	Gef.: „ 61,89	„ 8,29

5. 3-Cyclohexyl-tetronsäure (V)

85 g Cyclohexylacetessigester⁹⁾ in 85 ml Chloroform werden, wie im Beispiel 1 beschrieben, mit 62,5 g Brom in 45 ml Chloroform umgesetzt. Vor Beginn der Laktonisierung ist das Reaktionsprodukt bereits dunkel gefärbt. Man erhitzt 3 Stdn. im Vakuum auf 120—180°. Das tief dunkle Laktonisierungsprodukt wird mit 500 ml 5%iger Ammoniakflüssigkeit unter Zusatz von 2 Teilen Kohle aufgekocht und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die 3-Cyclohexyltetronsäure (V) kristallisiert hierbei in hoher Reinheit in einer Ausbeute von 33% aus. Zur Analyse kristallisiert man aus 50%igem Alkohol um. Man erhält schöne, zwischen 204—206° schmelzende Prismen.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,2)	Ber.: C 65,90	H 7,75
	Gef.: „ 65,94	„ 7,92

6. 3-(α -Phenyl)-äthyl-tetronsäure (VI)

Die Darstellung und Aufarbeitung kann, wie beim Beispiel 1 beschrieben, aus 28 g (α -Phenyl)-äthylacetessigester (XII) in 40 ml Chloroform und 19 g Brom in 15 ml Chloroform erfolgen. Der Körper fällt in einer Rohausbeute von 56% an. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Dibutyläther um. Man erhält bei 187—187,5° schmelzende Prismen.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,2)	Ber.: C 70,57	H 5,92
	Gef.: „ 69,97	„ 5,99

7. 3-(γ -Phenyl)-propyl-tetronsäure (VII)

Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgt, wie unter 1. beschrieben, aus 24,8 g (γ -Phenyl)-propylacetessigester (XIII) in 37 ml Chloroform und 16 g Brom in 8 ml Chloroform. Die Säure fällt in 59%iger Ausbeute an. Nach dem Umlösen aus Dibutyläther schmelzen die rosettenförmig angeordneten Prismen bei 133,5—134,5°.

$C_{13}H_{14}O_3$ (218,2)	Ber.: C 71,55	H 6,47
	Gef.: „ 71,36	„ 6,46

8. 3-Benzhydryl-tetronsäure (VIII)

27 g Benzhydrylacetessigester¹⁰⁾ werden in 45 ml Chloroform gelöst und mit 14,7 g Brom, die in 10 ml Chloroform gelöst sind, bromiert. Da die Bromierung sehr langsam verläuft, läßt man den Ansatz nach der Bromzugabe zur Vervollständigung der Reaktion noch etwa 5 Stdn. stehen. Die Laktonisierung und Aufarbeitung erfolgt, wie unter 1. angegeben. Die Säure schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 239—240° unter Zersetzung.

$C_{16}H_{14}O_3$ (266,3)	Ber.: C 76,67	H 5,30
	Gef.: „ 76,60	„ 5,37

⁸⁾ L. Bouveault und Mitarbeiter, C. r. de Seances Acad. Sci. 141, 116 (1905).

⁹⁾ s. Lit. Zitat 2.

¹⁰⁾ G. G. Henderson und M. A. Parker, J. chem. Soc. [London] 71, 676 (1897).

9. 3-p-Nitrobenzyl-tetronsäure (IX)

Man erhält die Verbindung IX durch Bromierung einer Lösung von 17,8 g p-Nitrobenzylacetessigester¹¹⁾ in 50 ml Chloroform mit 10,5 g Brom, die in 5 ml Chloroform gelöst sind. Nach anschließender Laktonisierung und Aufarbeitung (vgl. Vorschrift unter 1) fällt die Säure in 20%iger Ausbeute an. Das nach dem Umlösen aus Alkohol gewonnene Reinprodukt schmilzt bei 217,5—218°.

 $C_{11}H_9O_5N$ (235,2)

Ber.: N 5,95

Gef.: N 5,94

10. 3-Carbäthoxymethyl-tetronsäure (X)

Zur Darstellung der von *R. Moscheles* und *H. Cornelius*¹²⁾ kurz beschriebenen Verbindung bedient man sich zweckmäßig folgenden Verfahrens: 162 g (= 0,75 Mol) Acetylbernsteinsäurediäthylester¹³⁾ werden in 250 ml Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur läßt man eine Lösung von 38,2 ml Brom (= 120 g) in 60 ml Chloroform unter Rühren zutropfen. Nachdem der Ansatz 2 Stdn. gestanden hat, destilliert man das Chloroform in Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbad bei einer Wasserbadtemperatur von 70° ab. Der hierbei erhaltene Rückstand wird sodann bei Normaldruck im Ölbad auf 110° erhitzt. Nach etwa 20 Min. tritt Laktonisierung unter Abspaltung von Äthylbromid ein. Die Ölbadtemperatur wird bis zur Beendigung der Cyclisierung im Verlauf von 2 Stdn. auf 140° gesteigert. Bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum gehen 65 g zwischen 205 bis 213° unter 20 mm Druck als bald erstarrendes Öl über. Es schmilzt nach dem Umlösen aus Benzol bei 95—97°. Die Estersäure ist leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther. Ausbeute 46,6% d. Th.

Mit n-Butylamin erhält man ein schön kristallisierendes, bei 85—86° schmelzendes Salz.

Zur Darstellung der bisher in der Literatur nicht beschriebenen α -substituierten Acetessigester XI, XII und XIII werden jeweils 1 Mol Natriumacetessigester, 0,5 Mol Acetessigester und 1 Mol Alkyl- bzw. Aralkylbromid sowie 200 ml absol. Äthanol bei Raumtemperatur zusammengegeben und 3—5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das ausgeschiedene Natriumbromid wird nach dem Abkühlen abgesaugt und der Alkohol zuletzt im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man schüttelt den Abdampfrückstand mehrfach mit Wasser bis zur neutralen Reaktion aus, trocknet über Natriumcarbonat und destilliert.

n-Cetylacetessigester (XI)

Kp₁₄: 200—210°. Ausbeute 34,4%. $(\alpha$ -Phenyl)-äthylacetessigester (XII)Kp₅: 129—131°. Ausbeute 32,5%. $C_{14}H_{18}O_3$ (234,3)

Ber.: C 71,78

H 7,75

Gef.: „ 71,32

„ 7,88

 $(\gamma$ -Phenyl)-propylacetessigester (XIII)Kp₁: 143—150°. Ausbeute 30,2%.

Amid der 3-Carboxymethyl-tetronsäure (XIV)

10 g 3-Carbäthoxymethyl-tetronsäure (X) werden mit 50 ml Ammoniakflüssigkeit (25%ig) übergossen. Nach 4tägigem Stehenlassen des Ansatzes bei Raumtemperatur entfernt man das überschüssige Ammoniak durch Erhitzen auf dem Wasserbad. Der nach

¹¹⁾ *L. Roser*, Liebigs Ann. Chem. 247, 136 (1888).¹²⁾ *R. Moscheles* und *H. Cornelius*, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2609 (1888).¹³⁾ *Fr. Fichter* und *A. Pfister*, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1997 (1904).

dem Erkalten kristallisierende Rückstand stellt das Ammoniumsalz des Säureamids XIV dar. Nach dem Umlösen aus Methanol erhält man bei 150 bis 152° schmelzende Prismen.

$C_8H_{10}O_4N_2$ (174,2) Ber.: C 41,38 H 5,79
Gef.: „ 41,47 „ 6,07

Säuert man die wäßrige Lösung des Ammoniumsalzes mit Salzsäure an, so erhält man die Verbindung XIV in kleinen rosettenförmig angeordneten Prismen, die sich in Wasser sehr schwer, in Alkohol leichter lösen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmilzt der Körper bei 174°.

Isobutylamid der 3-Carboxymethyl-tetronsäure (XV)

93 g 3-Carbäthoxymethyl-tetronsäure (X) (0,5 Mol) werden mit 183 g (= 250 ml) Isobutylamin (2,5 Mol) versetzt. Die beim Zusammengeben der Komponenten auftretende starke Wärmetönung dämpft man durch Kühlen in Eiswasser. Man erwärmt hierauf die entstandene gelbe Lösung eine Stunde im Wasserbad auf 70° und kocht anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß. Der nach dem Abdampfen des überschüssigen Isobutylamins (schwaches Wasserstrahlvakuum) erhaltene tiefgelb gefärbte ölige Rückstand wird mit 1,2 Liter Wasser von 50° geschüttelt und 10 Min. mit 5 g Kohle behandelt, wobei in Wasser unlösliche Bestandteile adsorbiert werden. Man filtriert und bringt mit konzentrierter Salzsäure auf ein p_H von 1. Hierbei fällt der Körper spontan als glänzende blättrige Kristallmasse an. Nach dem Abkühlen und Absaugen wird mit Wasser gründlich ausgewaschen und getrocknet. Die Rohausbeute an Säureamid beträgt 96 g = 90% d. Th.

Aus 300 ml Essigester umgelöst, erhält man den Körper analysenrein. Der Schmelzpunkt liegt bei 147—148°.

$C_{10}H_{15}O_4N$ (213,2) Ber.: N 6,57 Gef.: N 6,49.

Anschrift: Prof. Dr. B. Reichert, München B 8, Richard-Strauß-Str. 35.

1660. Karl Schriever, Eugen Bamann und Christine Kraus

Unterscheidung isomerer Amino-naphthalin-sulfonsäuren durch ihr Reduktionsvermögen

4. Mitteilung zur Kenntnis des Einflusses der Sulfonsäuregruppen auf chemische Reaktionen*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 23. November 1957)

Das Reduktionsvermögen der isomeren Amino-naphthalin-sulfonsäuren ist sehr gering; die Unterscheidung der einzelnen Isomeren ist jedoch möglich, wenn man sich der sehr empfindlichen „Phosphormolybdänblau-Methode“ bedient.

Bei diesem analytischen Verfahren wird eine stets gleiche Menge der leicht reduzierbaren Dodekamolybdato-phosphorsäure vorgelegt und die Menge des durch Reduktion entstandenen Phosphormolybdänblau-I photometrisch bestimmt.

Die Dodekamolybdato-phosphorsäure liefert — je nach den Reaktionsbedingungen — zwei Reduktionsprodukte, das Phosphormolybdänblau-I ($H_3PO_4 \cdot 10 MoO_3 \cdot Mo_2O_5$) und das stärker reduzierte Phosphormolybdänblau-II ($H_3PO_4 \cdot 8 MoO_3 \cdot 2 Mo_2O_5$)¹⁾. Bei An-

*) 3. Mitteilung: K. Schriever, E. Bamann und Ch. Kraus, Chem. Ber. 90, 564 (1957).

¹⁾ E. Bamann, K. Schriever, A. Freytag und R. Toussaint, Liebigs Ann. Chem. 605, 65 (1957).