

**Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Berlin.**

Ueber die Glycocollester einiger Phenole.

Von C. Mannich und W. Drauzburg.

(Eingegangen don 7. VIII. 1912.)

Phenolester der Aminoessigsäure sind unseres Wissens bisher nicht dargestellt worden. Ein von Prevost¹⁾ als Aminoessigsäurephenylester beschriebener, durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Chloressigsäurephenylester gewonnener Körper ist nach den Untersuchungen von Morel²⁾ wieder aus der Literatur zu streichen.

Die Glycocollester der Phenole haben nun insofern ein gewisses praktisches Interesse, als sie — wie vorauszusehen — wasserlösliche, annähernd neutrale Salze liefern. Diese Salze stellen somit wasserlösliche, nicht ätzende Phenolpräparate dar, die im Organismus möglicherweise unter Rückbildung der freien Phenole und des physiologisch ganz indifferenten Glycocolls verseift werden. An derartigen Phenolpräparaten fehlt es fast völlig. Bisher ist das Gujasanol, das salzsaure Salz des Diäthylaminoessigsäureguajakolesters, unter der großen Zahl der zur therapeutischen Anwendung empfohlenen Phenolderivate das einzige, welches wasserlöslich, nicht ätzend und seiner Konstitution nach im stande ist, im Organismus ein freies Phenol zu liefern. Ob allerdings das Gujasanol im Körper weitgehend Guajakol abspaltet, scheint zweifelhaft. Denn es ist bekannt, daß wiederholt Gaben von 36 g täglich ohne jede Störung genommen worden sind³⁾. Das spricht nicht dafür, daß eine erhebliche Abspaltung von freiem Guajakol im Organismus eintritt.

Für die Beurteilung der therapeutischen Brauchbarkeit von Estern aus Phenolen und Aminosäuren ist in Betracht zu ziehen, daß die Einführung des Restes einer Aminosäure in das Phenolhydroxyl vielleicht lediglich eine Entgiftung des Phenols darstellt unter gleichzeitiger Herabminderung der pharmakologischen Wirk-

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. (2), 4, 379.

²⁾ Bull. de la Soc. chim. (3), 21, 963; Beilstein, Erg.-Bd. II, S. 310.

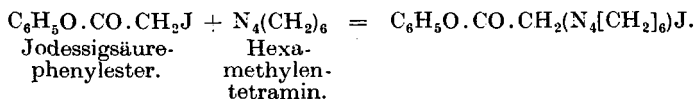
³⁾ Münch. Med. Wochenschr. 1903, No. 31.

samkeit. Starkwirkende Substanzen werden ja oft genug beim Durchgang durch den Organismus mit Aminosäuren gepaart und dadurch in physiologisch indifferente Körper verwandelt. Es ist daher immerhin zweifelhaft, ob die unten beschriebenen Glycocoll ester des Phenols und des Guajakols eine Bereicherung des Arzneischatzes darstellen würden.

Für die Synthese der Glycocoll ester von Phenolen haben wir auf eine Methode von Delépine¹⁾ zurückgegriffen, welche den Ersatz von Halogen durch die Aminogruppe ermöglicht und sich dazu des Hexamethylentetramins bedient.

Als Ausgangsmaterial wurden die Chloressigsäureester der Phenole verwendet, die durch Einwirkung von Chloracetylchlorid auf die ätherische Lösung der Phenole bei Gegenwart von Pyridin leicht zu gewinnen waren. Es zeigte sich indessen, daß das Chloratom dieser Verbindungen nicht genügend reaktionsfähig war. Auch die Bromacetyl derivative reagierten noch zu träge. Hingegen ließen sich die Jodessigester der Phenole, die aus den entsprechenden Chlorverbindungen durch Umsetzen mit Jodnatrium in Acetonlösung leicht erhalten werden konnten, in gewünschter Weise in Reaktion bringen.

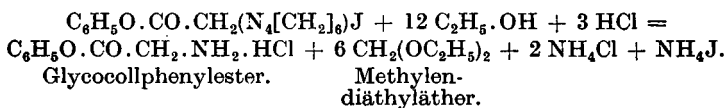
Derartige Ester verbinden sich mit Hexamethylentetramin zu salzartigen Additionsprodukten, wenn man eine Lösung der Komponenten in Chloroform im Dunkeln stehen läßt. Nach 24 Stunden ist das Additionsprodukt in annähernd reinem Zustande und in nahezu quantitativer Ausbeute krystallinisch ausgefallen. Der Reaktionsverlauf für den Jodessigsäurephenylester wird durch die folgende Gleichung ausgedrückt:



Das Additionsprodukt ist in Wasser mit saurer Reaktion leicht löslich. Es ist ziemlich zersetzlich und läßt sich daher nur unter besonderer Vorsicht umkrystallisieren. Das Halogen ist in der Lösung in ionisiertem Zustande vorhanden und kann daher nach den üblichen Methoden titrimetrisch bestimmt werden.

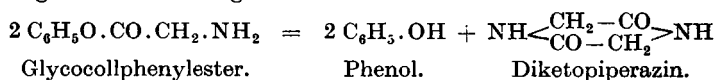
Durch alkoholische Salzsäure wird das Additionsprodukt zerlegt in Glycocolphenylester, Methylendiäthyläther und Ammoniumsalz. Die Spaltung wird durch die folgende Gleichung veranschaulicht:

¹⁾ Compt. rend. 120, 501 (1895); 124, 292 (1897).



Wenn die Spaltung vielleicht auch ganz glatt verläuft, so macht die Trennung der Reaktionsprodukte doch Schwierigkeiten. Die Ausbeuten an salzsaurem Glycocolphenylester lassen daher recht zu wünschen übrig. Genau dasselbe gilt für das salzsaure Salz des auf dem gleichen Wege gewonnenen Glycocolguajakol-esters. Wenn mithin die Darstellung dieser Substanzen auch gelungen ist, so hat die eingeschlagene Methode infolge der schlechten Ausbeuten doch kaum präparative, geschweige praktische Bedeutung für die Gewinnung dieser Körper.

Die salzsauren Salze der Glycollester dieser Phenole bilden krystallinische, in Wasser mit saurer Reaktion sehr leicht lösliche Substanzen. Auf Zusatz von Alkalien zur Lösung fallen die freien Ester als Oele aus, die aber außerordentlich zersetzlich sind. Es tritt sofort starker Geruch nach Phenol bzw. Guajakol auf, und nach kurzer Zeit sind die Oele alkalilöslich geworden, d. h. es haben sich die freien Phenole gebildet. Die Isolierung der freien Glycollester ist daher nicht möglich gewesen. Ob der schnelle Zerfall auf besonders leichte Verseifbarkeit zurückzuführen ist, oder ob es sich dabei um rasche Diketopiperazinbildung handelt im Sinne der folgenden Gleichung:



ist nicht entschieden worden.

Experimenteller Teil.

Chloressigsäure-phenylester: $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_5$.

Die Verbindung entsteht in guter Ausbeute, wenn man molekulare Mengen Phenol und Chloracetylchlorid in trockenem Aether löst und allmählich 1 Mol. Pyridin zugibt. Nach 24 Stunden wird die ätherische Lösung zur Entfernung unverestert gebliebenen Phenols mit dünner Natronlauge geschüttelt, dann getrocknet und destilliert. Bei 14 mm Druck geht der Ester zwischen 123 und 126° über. Er bildet in reinem Zustande seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 45°. Der Körper ist bereits verschiedentlich auf anderem Wege hergestellt worden.

Läßt man den Ester längere Zeit mit einer Lösung von Hexamethylentetramin in Chloroform stehen, so scheidet sich ein weißes krystallinisches Produkt ab. Es besteht in der Hauptsache aus salzsaurem Hexamethylentetramin.

Jodessigsäure-phenylester: $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_5$.

Man löst 1 Mol. Chloressigsäurephenylester in wenig Aceton auf und fügt eine Lösung von 1,2 Mol. Jodnatrium in der sechsfachen Menge Aceton hinzu. Fast sofort beginnt die Abscheidung von Chlornatrium. Nach 12 Stunden dunstet man auf ein Drittel ein und gießt in Wasser, dem etwas Thiosulfat zugesetzt ist. Die neue Verbindung scheidet sich ölig ab, wird aber bald fest. Sie löst sich leicht in Aether oder Alkohol und krystallisiert aus Aether in Prismen vom Schmelzpunkt 68° .

0,1203 g Substanz lieferten 0,1068 g AgJ.

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{J}$:	Gefunden:
J 48,1	48,0%

Jodessigsäure-phenylester und Hexamethylentetramin.



Man löst 1 Mol. Hexamethylentetramin in der 15 fachen Menge Chloroform, gibt 1 Mol. Jodessigsäurephenylester hinzu und läßt einen Tag lang im Dunkeln stehen. Das krystallinisch ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Chloroform ausgewaschen. Es ist dann weiß und analysenrein. Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen gegen 164° unter Zersetzung. Der Körper löst sich leicht in Wasser.

0,2383 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 5,90 ccm $\frac{1}{10}$ AgNO_3 .

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2 \cdot \text{N}_4\text{J}$:	Gefunden:
J 31,6	31,4%

Salzsaurer Aminoessigsäure-phenylester:



Man übergießt 4 g (1 Mol.) des Additionsproduktes aus Jodessigsäurephenylester und Hexamethylentetramin mit 11 g absolutem Alkohol (24 Mol.) und 3 g konzentrierter Salzsäure von 38% (etwas mehr als 3 Mol.). Bei vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade tritt zunächst klare Lösung ein, bald aber findet reichliche Ausscheidung von Ammoniumsalz statt. Letzteres wird ab-

gesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft. Den verbleibenden Rückstand dampft man noch zweimal mit je 5 ccm Alkohol im Vakuum zur Trockne. Der verbleibende Salzurückstand wird wiederholt mit kleinen Mengen Aceton ausgekocht. Aus dem Filtrat scheidet sich bei 24 stündigem Stehen im Eisschrank das salzsaure Salz des Aminosäureesters in feinen Blättchen ab. Es schmilzt bei 206—208°. Das Salz löst sich in Wasser mit schwach saurer Reaktion. Auf Zusatz von Natronlauge zur konzentrierten wässerigen Lösung scheidet sich der freie Ester ölig ab, der aber rasch der Verseifung anheimfällt.

0,1725 g Substanz lieferten 11,6 ccm N (24°, 759 mm).

0,1405 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7,55 ccm $\frac{1}{10}$ AgNO₃.

Berechnet für C ₈ H ₁₀ O ₂ .NCl:	Gefunden:
N 7,4	7,7%
Cl 18,9	19,1%

Chloressigsäure-guajakolester: C₈H₄ $\left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_2\text{Cl} \end{array} \right.$ (1,2).

Die Verbindung, die bereits bekannt ist, wurde auf dieselbe Weise dargestellt, wie der Chloressigester des Phenols. Schmelzpunkt 58—59°. — Mit Hexamethylentetramin in Chloroformlösung entsteht kein Additionsprodukt.

Bromessigsäure-guajakolester: C₈H₄ $\left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_2\text{Br} \end{array} \right.$ (1,2).

Der Ester wurde aus Guajakol und Bromacetyl bromid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin gewonnen. Er siedet in einem Vakuum von 25 mm bei 181° und schmilzt bei 45°. Der bisher nicht beschriebene Körper ist in Alkohol und Aether leicht löslich, weniger in Petroläther. Er krystallisiert in weißen Nadeln.

0,1782 g Substanz lieferten 0,1355 g AgBr.

Berechnet für C ₈ H ₄ O ₃ Br	Gefunden:
Br 32,6	32,4%

Der Ester liefert in Chloroformlösung zwar ein Additionsprodukt mit Hexamethylentetramin, es ist aber stark durch bromwasserstoffsäures Hexamethylentetramin verunreinigt.

Jodessigsäure-guajakolester: C₈H₄ $\left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_2\text{J} \end{array} \right.$ (1,2):

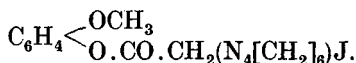
Der Körper läßt sich gut darstellen durch Umsetzung der Chlorverbindung mit einer 15%igen Lösung von Jodnatrium in

Aceton bei gewöhnlicher Temperatur. Die Verbindung ist auch im Vakuum nicht ohne beträchtliche Zersetzung destillierbar und krystallisiert nur schwer. Schmelzpunkt 36° . Der Ester löst sich leicht in Alkohol oder Aether, schwerer in Benzin. Aus Aether krystallisiert er in Nadeln.

0,4570 g Substanz lieferten 0,3654 g AgJ.

Berechnet für $C_9H_9O_3J$:	Gefunden:
J 43,5	43,2%

Jodessigsäure-guajakolester und Hexamethylentetramin:



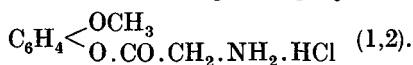
Das Additionsprodukt aus Jodessigsäure-guajakolester und Hexamethylentetramin fällt im Laufe eines Tages als weißes Krystallmehl aus, wenn man die Komponenten in molekularem Verhältnis in Chloroform löst und die Lösung im Dunkeln stehen läßt. Das mit Chloroform und Aether gewaschene Produkt löst sich in Wasser leicht mit saurer Reaktion auf; es ist nahezu rein. Bei raschem Arbeiten und bei Verwendung von nur wenig Material läßt sich der Körper aus der dreifachen Menge 50%igen Methylalkohols umkrystallisieren, allerdings unter beträchtlichen Verlusten. Das umkrystallisierte Material bildet weiße Blättchen, die in sich Wasser mit neutraler Reaktion leicht auflösen. Es schmilzt bei $157-158^{\circ}$, nachdem bereits bei 150° Bräunung eingetreten ist.

0,1584 g Substanz lieferten 18,2 ccm N (22° , 760 mm).

0,1526 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 3,5 ccm $\frac{1}{10}$ AgNO₃.

Berechnet für $C_{15}H_{21}O_3N_4J$:	Gefunden:
N 13,0	13,1%
J 29,4	29,1%

Salzsaurer Aminoessigsäure-guajakolester:



Das salzsaure Salz des Esters kann aus dem Additionsprodukt von Jodessigsäureguajakolester und Hexamethylentetramin in derselben Weise gewonnen werden, wie das Salz des Aminoessigsäurephenylesters. Der Körper bildet weiße, fast geruchlose Krystalle vom Schmelzpunkt 196° , die sich in Wasser leicht mit schwach saurer Reaktion auflösen und schwach nach Guajakol schmecken.

Aus der konzentrierten wässrigen Lösung scheidet Natronlauge den freien Aminosäureester als Oel aus.

0,2535 g Substanz lieferten 13,6 ccm N (18°, 763 mm).

0,1643 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7,45 ccm $\frac{1}{10}$ AgNO₃.

Berechnet für C ₉ H ₁₂ O ₃ NCl:	Gefunden:
N 6,4	6,3%
Cl 16,3	16,1%

Chloressigsäureester des Eugenols: $C_6H_3 \begin{cases} CH_2 \cdot CH=CH_2 \\ OCH_3 \\ O \cdot CO \cdot CH_2Cl \end{cases}$ (1,3,4).

Der Ester konnte aus Eugenol und Chloracetylchlorid mit Hilfe von Pyridin in ätherischer Lösung in derselben Weise dargestellt werden, wie der Chloressigsäureester des Phenols. Das erhaltene Produkt ging bei der Destillation im Vakuum bei 13 mm Druck zwischen 187 und 193° als eine ölige Flüssigkeit über. Erst nach mehreren Wochen wurde der Körper fest. Die auf Ton abgepreßten Krystalle schmolzen bei 23°.

0,5844 g Substanz lieferten 0,3463 g AgCl.

Berechnet für C ₁₂ H ₁₃ O ₃ Cl:	Gefunden:
Cl 14,7	14,6%

Chloressigsäureester des o-Nitrophenols: $C_6H_4 \begin{cases} O \cdot CO \cdot CH_2Cl \\ NO_2 \end{cases}$ (1,2).

Der Ester konnte aus o-Nitrophenol und Chloracetylchlorid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin bereitet werden. Er bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 63°. Mit Hexamethylentetramin entsteht kein Additionsprodukt.

0,2519 g Substanz lieferten 0,1697 g AgCl.

Berechnet für C ₈ H ₆ O ₄ NCl:	Gefunden:
Cl 16,6	16,7%