©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Abkömmlinge der Hemipinsäure

Von

Franz Faltis und Fritz Kloiber

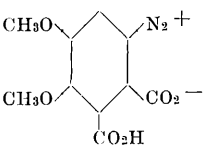
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Universitäts-Institut in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1929)

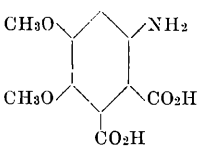
Es soll hier über einige bisher unbeschriebene Derivate der Hemipinsäure berichtet werden, des bekannten Abbauproduktes des Narkotins, deren Konstitution R. Wegscheider seinerzeit in eleganter Weise durch die Darstellung zweier Methylestersäuren endgültig festgelegt hat. Hiedurch ist die zweite in Betracht kommende symmetrischere Formel, die nur eine Methylestersäure vorhersehen läßt, für die erst später beim oxydativen Abbau des Papavarins durch G. Goldschmiedt bekannt gewordene Metahemipinsäure reserviert geblieben.

Die neuen Abkömmlinge der Hemipinsäure wurden bei synthetischen Versuchen[1] erhalten, die zu einem oxydativen Abbauprodukt aus Isochondodendrin, einem Alkaloid der Pareirawurzel, führen sollten, welches der eine von uns seinerzeit erhalten und als Tricarbonsäure $C_{17}H_{14}O_9$ beschrieben hat[2]. Die Untersuchungen nahmen ihren Ausgang von der altbekannten Diazohemipinsäure I[3], welche durch Diazotierung der 6-Aminohemipinsäure II bereitet wird. Diese Substanz, bisher nur in

I.



II.



Lösung oder in Form ihrer Salze bekannt[3], wurde in feinen, hell bräunlich-gelben, mit 1 Mol H_2O kristallisierenden Nädelchen erhalten. Amorph hat sie bereits ein früherer Mitarbeiter des einen von uns, L. Gutlohn[4], in Händen gehabt und ihr schön kristallisierendes, lebhaft gelb gefärbtes Anhydrid gewonnen, welches durch Auflösen der (amorph. oder krist.) Säure in siedendem Eisessig dargestellt werden kann.

Die nur als Anhydrid erhältliche 6-Jod-hemipinsäure III vom Schmelzpunkt 190—191° wurde durch Umsetzung der Diazohemipinsäure in stark schwefelsaurer Suspension mit Jod-

[1] Vgl. F. Faltis und H. Zwerina, Ber. D. ch. G. *62*, 1929, S. 1034.

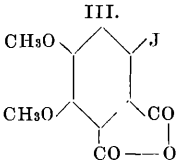
[2] F. Faltis und F. Neumann, Monatsh. Chem. *42*, 1921, S. 330, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) *130*, 1921, S. 340.

[3] H. Grüne, Ber. D. ch. G. *19*, 1886, S. 2302.

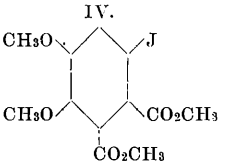
[4] Dissertation, Graz 1922.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

III.



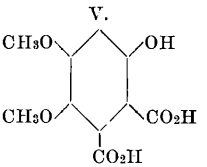
IV.



kalium dargestellt (ebenfalls von L. Gutlohn), ihr Dimethylester IV durch Behandeln mit Diazomethan als sehr langsam durchkristallisierendes Öl erhalten; die farblosen Kristalle schmelzen bei 62°. Das 6-Brom-hemipinsäure-anhydrid, das von F. Faltis und F. Zwerina bereits auf anderem Weg erhalten und beschrieben worden ist (l. c.), wurde auch aus Diazohemipinsäure nach Gattermann dargestellt; doch ist die Ausbeute hier wesentlich ungünstiger (20—25%), so daß der früher angewendete Weg vorzuziehen ist. Das 6-Chlor-hemipinsäure-anhydrid hingegen wurde nach dieser Methode mit befriedigender Ausbeute in Gestalt gelblich weißer Nadeln vom Schmelzpunkt 165—166° (aus Eisessig) erhalten.

Als Verkochungsprodukt der wässerigen Diazohemipinsäurelösung ist schon von H. Grüne (l. c.) die 6-Oxy-hemipinsäure V vermutet worden, da nach beendeter Stickstoffentwick-

V.



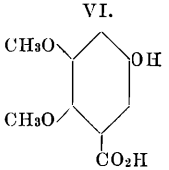
lung die charakteristische blauviolette Eisenchloridreaktion einer *o*-Oxy-benzoesäure auftritt. Er hat die Substanz aber nicht isoliert. Ihre Reindarstellung war nicht einfach, die Zersetzung der wässerigen Lösung der Diazohemipinsäure ist bei möglichst tiefer Temperatur (85—90°) durchzuführen. Die Verkochung bei der Temperatur der siedenden Lösung geht unter intensiver Verfärbung vor sich und liefert ein verschmiertes, stark gefärbtes Ausätherungsprodukt, das nicht zu reinigen ist. Der zur Isolierung der Substanz dienende Äther war besonders präpariert worden, um die superoxydischen Beimengungen vollständig zu zerstören. So konnte mit einer Ausbeute von 76% ein kristallisiertes Ausätherungsprodukt erhalten werden, welches durch Waschen mit Eisessig von anhaftendem Farbstoff fast vollständig befreit werden konnte und analysenrein war. Durch Umkristallisieren aus Eisessig konnte die Oxy-hemipinsäure in Form von etwas rötlich gefärbten Nadeln erhalten werden, wobei hier im Gegensatz zur Aminosäure keine Anhydrisierung eintrat. Bei raschem Erhitzen der Substanz tritt stürmische Zersetzung bei 167° ein, jedenfalls unter CO_2-Abspaltung. Aus dem öligen Ätherester, der durch Behandeln der Substanz mit Diazomethan gewonnen wurde, konnte durch Verseifen mit alkoholischer Lauge die schön kristallisierende 3, 4, 6-Trimeth-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

oxyphthalsäure (6-Methoxy-hemipinsäure) in Prismen (mit 1 Mol Wasser kristallisierend) vom Schmelzpunkt 216—217° erhalten werden.

Der Ersatz der Diazoniumgruppe durch Zyan und die Überführung des nicht gefaßten Nitrils durch Verseifen mit Salzsäure in 4, 5-Dimethoxy-benzol-1, 2, 3-trikarbonsäure ist bereits an anderer Stelle beschrieben worden[5]; nur bei Anwendung einer Lösung des Natriumsalzes der Diazohemipinsäure (bereitet durch vorsichtiges Auflösen von 1 Mol reiner Säure in verdünnter Lauge, die 1 Mol NaOH enthielt), konnte in befriedigender Ausbeute der gesuchte Körper erhalten werden. Trägt man dagegen eine wässerige Suspension der Diazohemipinsäure (ohne sie zu isolieren) in die Sandmeyersche Kupferzyanürlösung ein, arbeitet man also in saurer Lösung, so entsteht als wesentlich leichter zu isolierendes zweites Produkt eine schön kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 186—188°, die sich als Oxy-dimethoxy-benzoesäure erwies. Sie war also dadurch entstanden, daß zum Teil statt des erwünschten Ersatzes der Diazogruppe durch Zyan ein solcher durch Hydroxyl eingetreten war (Bildung von Oxy-hemipinsäure), daß aber bei dem zur Verseifung des Nitrils notwendigen Kochen mit Salzsäure eine Karboxylgruppe abgespalten wurde, u. zw. wie in analogen Fällen die dem freien phenolischen Hydroxyl benachbarte. Es resultierte also 5-Oxy-2, 3-dimethoxy-benzoesäure VI

VI.



Im anderen Falle hätte die von F. Hemmelmayr[6] beschriebene 6-Oxy-3, 4-dimethoxy-benzoesäure, erhalten durch Methylieren von Oxy-hydrochinon-karbonsäure mit Dimethylsulfat, entstehen müssen, die durch intensive blaue Eisenchloridreaktion ausgezeichnet ist und ähnlich wie Salizylsäure durch Diazomethan am phenolischen Hydroxyl nicht zur Asaronsäure (3, 4, 6-Trimethoxy-benzoesäure) aufmethylierbar ist[7]. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht das Fehlen jeder Färbung beim Versetzen der wässerigen Lösung der neuen Substanz mit Eisenchlorid; sie läßt sich auch sehr leicht mit Diazomethan in eine Trimethoxy-benzoesäure überführen, die durch den tieferen Schmelzpunkt sich von Asaronsäure unterscheidet. — Diese Substanz ist voraussichtlich auch durch Erhitzen der Oxy-hemipinsäure mit verdünnter Salzsäure zu gewinnen, doch

[5] F. Faltis und F. Kloiber, Ber. D. ch. G. *62*, 1929, S. 1041.

[6] Monatsh. Chem. *35*, 1914, S. 7, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) *123*, 1914, S. 7

[7] Zur Konstitution siehe F. Faltis und F. Neumann, Monatsh. Chem. *42*, 1921, S. 339, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) *130*, 1921, S. 349.

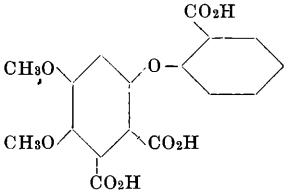
©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

wurde dieser Versuch wegen Substanzmangel nicht angestellt.

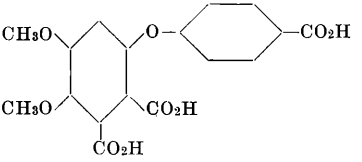
Die 5-Oxy-2, 3-dimethoxy-benzoesäure gibt, wie erwähnt, mit Diazomethan behandelt, in quantitativer Ausbeute einen öligen Ätherester, der durch Verseifen die gut kristallisierende 2, 3, 5-Trimethoxy-benzoesäure vom Schmelzpunkt 101—102° (aus Wasser oder Benzol) liefert. Hiemit ist die Zahl der bekannten Trimethoxybenzoesäuren auf fünf gestiegen und nur die dritte vom Oxy-hydrochinon sich ableitende Säure, die 2, 3, 6-Trimethoxy-benzoesäure, noch nicht beschrieben.

Die 6-Jodhemipinsäure war deshalb neuerlich dargestellt worden, weil L. Gutlohn seinerzeit eine besondere Beweglichkeit des Jodatoms konstatiert zu haben glaubte (was sich bei der Nachprüfung nicht bestätigte) und daher versucht werden sollte, die Kuppelung des Jodhemipinesters mit Na-Salizylsäuremethylester nach Ullmann zur Diphenyläther-trikarbonsäure VII durchzuführen. Dies war bei Anwendung von Bromhemipinester nicht möglich gewesen [8]. Zuerst wurde die Konden-

VII.



VIII.

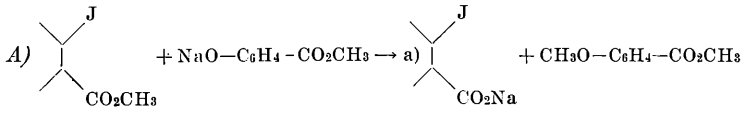


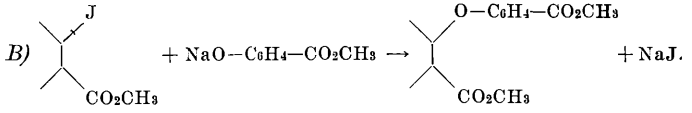
sation des Jodhemipinesters mit Na-*p*-oxybenzoesäureester auf dem Weg versucht, der bei Anwendung von Bromester glatt zur gewünschten Trikarbonsäure VIII geführt hatte. Aber trotz aller Variation der Versuchsbedingungen konnte als einziges esterartiges Produkt immer nur Anissäureester gefaßt werden, während die Parallelversuche mit Bromhemipinester wieder in ziemlich guter Ausbeute die gesuchte Säure VIII lieferten. Hiebei konnten die früher gemachten Angaben bezüglich Optimum der Temperatur und der Dauer des Erhitzens voll bestätigt werden. Als Nebenprodukt konnte auch bei diesen Versuchen etwas Anissäureester gewonnen werden.

Es scheint also bei Anwendung von Jod-hemipinester (vielleicht infolge der Nachbarschaft des Jods zu einer Karbomethoxylgruppe) die Reaktion *A* fast vollständig der erwarteten Umsetzung *B* den Rang abzulaufen.

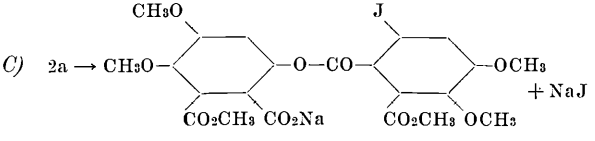
[8] F. Faltis und A. Zwerina, l. c.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at





Die Umsetzung *A* tritt unter Berücksichtigung des Schwundes am Anissäureester bei der Kondensation, der an einem eigens durchgeführten Blindversuche unter genauer Einhaltung der Erhitzungsdauer und der Temperatur ermittelt wurde, bis zu 97% des möglichen Ausmaßes ein. Das Natriumsalz *a* wird entsprechend der tatsächlich konstatierten Bildung von Natriumjodid nach dem Schema *C* weiter



reagieren; das hiebei gebildete ätherunlösliche Natriumsalz gibt, wie nachgewiesen werden konnte, bei der alkalischen Verseifung Oxy-hemipinsäure (leicht erkenntlich an der blauvioletten Eisenchloridreaktion). Bei der Anwendung von Bromhemipinester tritt Umsetzung *B* zu 50—70% ein, Reaktion *A* zu ca. 30%, wie ein genau aufgearbeiteter Kondensationsversuch zeigte. Da das bromhaltige Natriumsalz unter NaBr-Abspaltung weiter reagieren kann (vgl. oben), geht die Menge des nachweisbar gebildeten Natriumbromids bis über 90% des theoretisch Möglichen hinauf.

Ein blinder Versuch mit dem Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäure-methylesters allein (freier Ester als Flußmittel) unter möglichster Gleichhaltung der Versuchsbedingungen bezüglich Dauer des Erhitzens und Temperatur ergab bei Anwesenheit von Kupfer als Katalysator, daß es auch hier zur Anissäurebildung kommt, u. zw. in annäherndem Ausmaß von 27% (korr.), jedenfalls auf Grund der dem Reaktionsverlauf *A* analogen Umsetzung *D*:

$$D)\ 2\ NaO—C_6H_4—CO_2CH_3 \rightarrow NaO—C_6H_4—CO_2Na + \\ + CH_3O—C_6H_4—CO_2CH_3.$$

Die hier angenommene Umsetzung erinnert sehr an die alte Beobachtung von C. Graebe[9], daß beim Eintragen von Na-

[9] Liebigs Ann. *142*, 1867, S. 327.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

trium in siedenden Salizylsäure-methylester sich Methylsalizylsäure-methylester bildet[10].

Ein blinder Erhitzungsversuch ohne Katalysator hingegen lieferte das angewendete Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters vollkommen unverändert zurück, ebenso den überschüssigen freien Ester bis auf den Sublimationsschwund desselben.

Kondensationsversuche mit Jod-Hemipinester und Natriumsalizylsäureester lieferten begreiflicherweise überhaupt kein brauchbares Ergebnis. Die Darstellung der gewünschten Reaktionsprodukte VII wäre wohl denkbar durch Kuppelung des Natriumsalzes des Esters der neudargestellten 6-Oxyhemipinsäure mit *o*-Brombenzoesäureester[11], war aber nach den Ergebnissen von F. Faltis und A. Troller von keinem besonderen Interesse mehr.

Beschreibung der Versuche.

(Unter Mitarbeit von L. Gutlohn und A. B. Gahlib Attia[12].)

Als Ausgangsprodukt diente Opiansäure, für deren kostenlose Überlassung wir der Firma E. Merck, Darmstadt, zum größten Danke verpflichtet sind. Bezüglich der Darstellung der Nitroopiansäure, die nach A. Claus und F. Predari[13] in Eisessiglösung durchgeführt wurde, ist nur zu bemerken, daß es nicht ratsam ist, größere Mengen als 20 *g* auf einmal zu nitrieren, da die Ausbeute an Nitroopiansäure dadurch vermindert wird. Auch ist zu starkes Erhitzen der Eisessiglösung zu vermeiden, da sich hiebei mehr des nicht zu vermeidenden wasserunlöslichen Anteiles bildet, von dem schon R. Wegscheider[14] vermutete, daß es sich um Nitroopiansäure-Anhydrid handelt. Dies wurde durch die Analyse dieser Substanz bestätigt; in Alkohol und Äther unlöslich, läßt sie sich aus siedendem Eisessig umkristallisieren: Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen bei 240—245° unter Zersetzung.

0·1207 *g* Substanz (bei 100° getr.) 0·2156 *g* CO_2, 0·0367 *g* H_2O
0·1648 *g* „ („ 100° „) 0·2911 *g* CO_2, 0·0500 *g* H_2O.

$C_{20}H_{16}O_{13}N_2$. Ber. C 48·77, H 3·28%,
Gef. C 48·72, 48·17; H 3·40, 3·39%

Auch andauerndes Erhitzen der Substanz mit Wasser bewirkte keine Veränderung derselben; ein Reduktionsversuch mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung unter den Bedingungen, die bei der gleich zu beschreibenden Reduktion der Nitroopiansäure zur Dimethoxyanthranil-karbonsäure eingehalten wurden, lieferte ebenfalls unveränderten Ausgangskörper zurück, wohl infolge seiner Unlöslichkeit in Wasser.

[10] Vgl. auch G. Goldschmiedt und I. Herzig, Monatsh. Chem. *3*, 1882, S. 126, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) *91*, 1882, S. 126.

[11] Vgl. F. Faltis und A. Troller Ber. D. ch. G. *61*, 1928, S. 245, denen die Durchführung einer analogen *o*-Kondensation geglückt ist und F. Ullmann, dem die Kuppelung von Derivaten der Salizylsäure mit Halogenbenzol zur Phenoläthersäure nur in schlechter Ausbeute (F. Ullmann und P. Sponagel, Liebigs Ann. *350*, 1906, S. 106), wohl aber umgekehrt die Kondensation von *o*-Chlorbenzoesäurederivaten mit Phenolnatrium gut gelungen ist. (F. U. und Leon Panchaud, Liebigs Ann. *350*, S. 108, F. U. und K. Wagner, Liebigs Ann. *355*, 1907, S. 361.)

[12] Dissertation Graz 1923.

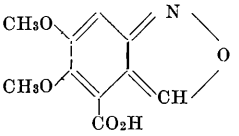
[13] J. prakt. Chem. (2), *55*, 1897, S. 173.

[14] Monatsh. Chem. *29*, 1908, S. 742, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) *117*, 1908, S. 454.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

3,4-Dimethoxyanthranil-2-karbonsäure (IX).

IX.



Die Darstellung dieser Säure, die in der Literatur unter der Bezeichnung Anhydro-aminohemipinsäure beschrieben ist, wird am besten auf folgende Art durchgeführt (nach L. Gutlohn): Je 10 *g* fein pulverisierter Nitroopiansäure werden in 250 cm^3 Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt; dabei tritt nur teilweise Lösung ein. In die siedende Suspension gießt man eine Lösung von 21 *g* $SnCl_2$ in 80 cm^3 konzentrierter Salzsäure auf einmal ein. Bei Wiedereintreten des Siedens beginnen alsbald die kleinen weißen Nädelchen des Reduktionsproduktes zu erscheinen, die dann in wenigen Sekunden das ganze Gefäß breiartig erfüllen. Unter stetem Umrühren wird noch weiter 20 Minuten erhitzt und der Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt. Die Substanz, die so in 80—90%iger Ausbeute erhalten wird, ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Aus Alkohol werden rein weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 183—184° (unter Zersetzung) erhalten.

6-Amino-hemipinsäure. (II.)

2 *g* Anthranilkarbonsäure werden in einer Lösung von 2 *g* Ätznatron in 8 cm^3 Wasser im siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkelrote Lösung mit der berechneten Menge Schwefelsäure (1·4 cm^3 konz. H_2SO_4 und 0·7 cm^3 H_2O) unter guter Eiskühlung neutralisiert. Hiebei fällt die freie Hemipinsäure in amorpher Form aus und ballt sich mit dem mitausfallenden Natriumsulfat zu einem dicken Brei zusammen. Der Niederschlag wird kräftig abgepreßt, die noch stark mit Natriumsulfat verunreinigte Substanz mit 12, dann mit 7 und schließlich mit 5 cm^3 kaltem Wasser verrieben und jedesmal gleich abgesaugt; dabei gingen immer hellere Filtrate ab, deren Schwefelsäurereaktion jedesmal schwächer wurde. Aus den wässerigen Filtraten kann durch Einengen nichts mehr gewonnen werden, da die Substanz beim Eindampfen der Lösung sich zersetzt, wie schon Grüne (l. c.) beobachtet hat. (L. Gutlohn.)

Schließlich blieb die Säure, in 5 cm^3 Wasser suspendiert, über Nacht stehen und kristallisierte hiebei vollständig durch. Das Filtrat zeigte keine Schwefelsäurereaktion mehr. Die Säure war in diesem Zustand bereits analysenrein. Ausbeute 60%. Die so gewonnenen Nadeln, die 1 Mol. Kristallwasser enthalten, sind hell gelbbraun gefärbt. Bei 100° verliert die kristallisierte Säure

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

vollständig das Kristallwasser, wobei die Farbe in Mattgelb übergeht. Zwischen 110—130° geht die Säure in das lebhaft zitronengelb gefärbte Anhydrid über. Die Säure ist im Alkohol ziemlich leicht löslich; die wässerige Lösung ist gelb gefärbt und fluoresziert intensiv grün. Sie gibt mit Eisenchlorid eine gelbbraune, allmählich tief braunrot werdende Färbung; nach längerem Stehen setzt sich ein brauner Niederschlag ab. Der Schmelzpunkt der Säure ist identisch mit dem des Anhydrids. Er liegt je nach der Raschheit des Erhitzens zwischen 190 und 210° unter Zersetzung. Zwischen 120—130° kann man deutlich die Umwandlung der Säure ins Anhydrid im Schmelzpunktröhrchen durch den Farbenwechsel beobachten.

0·2068 *g* Substanz (im Vakuum gew.-konst.): 0·3544 *g* CO_2, 0·0942 *g* H_2O
0·1752 *g* ( ): 0·2972 *g* CO_2, 0·0832 *g* H_2O
0·0880 *g* ( ): verbr. z. Neutralisation 14·42 *cm*³ KOH
0·0520 *g* „ ( ): 8·53 *cm*³ KOH
($f = 0·04663$).

$C_{10}H_{11}O_6N.H_2O$. Ber. C 46·31, H 5·06; CO_2H 34·74%.
$C_{10}H_{11}O_6N$. Ber. C 49·77, H 4·60; CO_2H 37·34%.
Gef. C 46·74, 46·26; H 5·10, 5·31; CO_2H 34·39, 34·43%.

0·2563 *g* krist. vak.-trock. Substanz gaben bei 100° 0·01695 *g* H_2O ab.
Ber. für 1 Mol Kristallwasser: H_2O 6·95%.
Gef. 6·61%.
Beim Erhitzen auf 130° gingen weitere 0·0179 *g* H_2O ab.
Gef.: H_2O 6·95%.

Setzte man bei obigem Versuch das Doppelte der berechneten Menge Schwefelsäure zu, trat nach vorübergehender Ausfällung nach einiger Zeit vollständige Lösung ein; nach zweitägigem Stehen fielen dann schöne kleine Nadeln aus (ca. 60%), die aus Methylalkohol sich umkristallisieren ließen (gelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz). Die so gewonnene Substanz zeigte nicht den charakteristischen Farbenumschlag in lebhaftes Zitronengelb beim Erwärmen auf 130°, sondern wurde allmählich braun und zersetzt sich stürmisch über 200°. Da sie in wässeriger Lösung starke Schwefelsäurereaktion gab, lag jedenfalls das Sulfat der Aminohemipinsäure vor. Die Analysen stimmten annähernd auf $(C_{10}H_{11}O_6N)_2H_2SO_4$ (Attia).

6-Aminohemipinsäure-anhydrid.

Kristallisierte Aminohemipinsäure wird in wenig siedendem Eisessig gelöst. Aus der kalten Lösung kristallisieren lebhaft gelbgefärbte glänzende Nadeln aus. (L. Gutlohn.)

4·823 *mg* Substanz: 9·571 *mg* CO_2, 1·900 *mg* H_2O
18·215 *mg* 36·09 *mg* CO_2, 6·62 *mg* H_2O
4·905 *mg* „ 0·281 *cm*³ N (21°, 726 *mm*).

$C_{10}H_9O_5N$. Ber. C 53·80, H 4·07, N 6·28%.
Gef. C 54·12, 54·04; H 4·41, 4·07; N 6·35%

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure auf 6-Amino-hemipinsäure.

3·2 *g* Aminohemipinsäure wurden in 50 *cm*³ mit Chlorwassertoffgas gesättigtem Methylalkohol gelöst und fünf Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung schieden sich darin beim Umschütteln plötzlich in reichlicher Menge prächtig glitzernde Kristallnadeln ab, die sich als Aminodimethoxy-benzoesäuremethylester-chlorhydrat erwiesen (zirka 70% der Theorie). Die mit Äther gewaschenen und bei 100° getrockneten Kristalle gaben folgende Werte:

4·290 *mg*	Substanz:	7·647 *mg* CO_2, 2·311 *mg* H_2O
0·2805 *g*		0·1590 *g* AgCl (nach Carius)
0·1443 *g*		0·4074 *g* AgJ (nach Zeisel).
0·0892 *g*	„	0·2532 *g* AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_{13}O_4N.HCl$. Ber. C 48·47, H 5·70, Cl 14·32 OCH_3, 37·59%.
Gef. C 48·59, H 6·03, Cl 14·02 OCH_3, 37·29, 37·51%.

Es war also Abspaltung eines Karboxyls eingetreten, wahrscheinlich des der Aminogruppe benachbarten[15], so daß die zugrunde liegende Aminodimethoxy-benzoesäure der später zu besprechenden Oxy-dimethoxy-benzoesäure in der Stellung der Substituenten entsprechen dürfte. (Attia.)

6-Diazo-hemipinsäure. (I.)

Die Darstellung dieses Körpers wurde gegenüber der Vorschrift von A. Grüne (l. c.) etwas modifiziert, wodurch sich die Ausbeute verbesserte. 12 *g* Dimethoxy-anthranil-karbonsäure werden mit 12 *g* Ätzkali (4 Mole) in 200 *cm*³ Wasser aufgelöst und vier Stunden lang im siedenden Wasserbad verseift. Zur erkalteten Lösung wird unter guter Kühlung die der angewendeten Kalilauge entsprechende Menge Schwefelsäure hinzugefügt, dann die äqualente Menge Natriumnitrit (3·7 *g*) in wenig Wasser gelöst und schließlich tropfenweise unter stetem Rühren ein Viertel der oben angewendeten Schwefelsäuremenge (1 : 1 verd.) zufließen gelassen. Das Reaktionsgemisch bleibt dann 12 Stunden stehen, wobei sich der anfänglich feine Niederschlag in große glänzende Kristalle von Anhydro-diazo-hemipinsäure verwandelt. Die filtrierte Substanz wird mit Wasser gewaschen, um den letzten Rest von Schwefelsäure und Sulfat zu entfernen. Die glänzenden Blättchen verpuffen beim raschen Erhitzen.

6-Jodhemipinsäure-anhydrid. (III.)

20 *g* Dimethoxy-anthranil-karbonsäure werden in einer Lösung von 20 *g* Ätzkali in 110 *cm*³ Wasser im siedenden Wasserbad vier Stunden lang erhitzt. Nach dem Erkalten werden 40 *cm*³

[15] Vgl. H. Grüne l. c. 2304, der bei der Reduktion von Nitrohemipinsäure mit Zinn und Salzsäure ebenfalls Bildung des Chlorhydrates einer Amino-Dimethoxybenzoesäure beobachtete.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

konz. Schwefelsäure vorsichtig unter guter Eiskühlung hinzugefügt, wobei zum Teil Aminohemipinsäure (vielleicht als Sulfat) ausfällt. In die noch immer gut gekühlte, saure Lösung wird die berechnete Menge Natriumnitrit, in wenig Wasser gelöst, tropfenweise zufließen gelassen. Die Aminohemipinsäure geht dabei in Lösung und an ihrer Stelle scheidet sich teilweise Diazohemipinsäure aus. Nach Zerstörung des Überschusses von salpetriger Säure mit Harnstoff wird dem Reaktionsgemisch eine Lösung von 25 *g* Jodkalium in 100 cm^3 Wasser und 50 cm^3 konz. Schwefelsäure zugesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Stickstoffentwicklung scheidet sich ein dunkelgefärbtes Öl ab, das im Verlauf von zwei Tagen erstarrt. Der abgesaugte Niederschlag wird mit verdünnter schwefeliger Säure und dann mit Wasser gewaschen. Die gesammelten Filtrate und Waschwässer werden erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Lösung mit schwefeliger Säure geschüttelt; der Rückstand nach dem Abdunsten des Äthers ist gelblich gefärbt. Ausbeute insgesamt 19 *g*, d. i. rund 65% der Theorie. Das 6-Jod-hemipinsäure-anhydrid ist in diesem Zustand bereits analysenrein und zur weiteren Umsetzung verwendbar. Aus Eisessig kristallisiert es in schönen hellbräunlichen Nadeln oder aus konz. Lösung in braunroten derben Kristallen. (Gutlohn.)

In feinen fast farblosen Nadeln wird das Anhydrid durch Fällen der azetonigen Lösung mit Wasser erhalten. Die Analysen sämtlicher Kristallisationen sowie auch des Rohproduktes ergaben übereinstimmend, daß 6-Jod-hemipinsäure-anhydrid vorliegt. Die freie Säure konnte nicht gefaßt werden. Löst man das Anhydrid in absolutem Alkohol auf, so bildet sich die Estersäure, wie die Titration zeigt. Auch beim Titrieren in 50%igem Alkohol erhält man zu niedrige Werte, erst nach andauerndem Kochen bekommt man Resultate, welche auf die Bildung des Dikaliumsalzes aus dem Anhydrid stimmen.

Die Analysen wurden mit der im Vakuum über Schwefelsäure zur Gewichtskonstanz gebrachten Substanz durchgeführt:

0·1323 *g*	Substanz (Rohprodukt):	0·1730 *g* CO_2, 0·0290 *g* H_2O
0·1879 *g*	(aus Azeton):	0·2478 *g* CO_2, 0·0367 *g* H_2O
0·1876 *g*	(Rohprodukt aus Äther):	0·2489 *g* CO_2, 0·0338 *g* H_2O
0·1469 *g*	(Rohprodukt):	0·1019 *g* AgJ (nach Carius)
0·1432 *g*	(aus Azeton):	0·1000 *g* AgJ (nach Carius)
0·0485 *g*	(aus Eisessig):	verbr. nach längerem Kochen in 50 %igem Alkohol zur Neutralisation 7·09 cm^3 KOH ($f = 0·04149$)
0·02655 *g*	(aus Äther):	verbr. z. Neutr. 3·45 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·1843 *g*	(„):	23·60 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·0779 *g*	(„ Azeton):	10·12 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·05045 *g*	( ):	6·52 cm^3 KOH ($f = 0·04663$).

$C_{10}H_7O_5J$ (Anhydrid). Ber. C 35·93, H 2·11, J 38·00, CO_2H 26·96%.
$C_{10}H_9O_6J$ (Säure). Ber. C 34·09, H 2·58, J 36·06, CO_2H 25·57%
Gef. C 35·66, 35·97, 36·18; H 2·45, 2·19, 2·02; J 37·50, 37·75; CO_2H 27·30, 27·28, 26·88, 27·27, 27·13%

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

Das Anhydrid, in absolutem Alkohol gelöst, gab folgende Werte:

0·0960 *g* Substanz verbr. z. Neutr.	7·25 *cm*³ KOH	($f = 0·04663$)
0·09245 *g*	7·05 *cm*³ KOH	($f = 0·04663$)
0·1139 *g* „ „ „	8·65 *cm*³ KOH	($f = 0·04663$).

$C_{10}H_7O_5J$. Ber. CO_2H 13·48% f. d. Bildung des Kaliumsalzes der Estersäure aus dem Anhydrid.

Gef.: CO_2H 15·85, 16·01, 15·94.

Die gefundenen Werte liegen offenbar infolge partieller Verseifung um ca. 2% über dem theoretischen.

Der Schmelzpunkt der reinsten, aus Azeton erhaltenen Substanz liegt bei 190—191°.

Das Anhydrid ist, einmal kristallisiert, in Wasser, Sodalösung, Benzol, Chloroform und Äther ziemlich schwer, in Alkohol und Azeton ziemlich leicht löslich. Aus der alkalischen Lösung fällt beim Ansäuern zunächst nicht aus; erst beim Einengen erhält man wieder das Anhydrid. Das Jod kann durch Kochen mit Alkali nicht abgespalten werden; auch Erhitzen mit alkoholischer Silbernitratlösung führt nicht zur Jodsilberabscheidung.

6-Jod-hemipinsäure-dimethylester. (IV.)

Ein Mol Jod-hemipinsäure-anhydrid wird in eine konz. Lösung von 4 Mol Ätzkali in Wasser eingetragen. Zur gekühlten, dunkelrot gefärbten Lösung werden 4 Mol Dimethylsulfat hinzugefügt und eine Stunde lang kräftig geschüttelt, wobei sich das Reaktionsgemisch schwach erwärmt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad zerstört; der Ester ballt sich hiebei zu dunkeln Öltropfen zusammen. Nach dem Erkalten wird mit Soda alkalisch gemacht, rasch ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibende Rückstand, ein dunkel gefärbtes Öl, welches die letzten Spuren von Äther äußerst hartnäckig zurückhält, wird im Vakuum zur Konstanz getrocknet.

0·1438 *g* Substanz:	0·2018 *g* CO_2,	0·0424 *g* H_2O
0·1423 *g*	0·2021 *g* CO_2,	0·0427 *g* H_2O
0·3856 *g*	0·2357 *g* AgJ	(nach Carius)
0·1595 *g*	0·3898 *g* AgJ	(Zeisel)
0·1551 *g* „	0·3886 *g* AgJ	(„ „).

$C_{12}H_{13}O_6J$. Ber. C 37·89, H 3·45, J 33·40, OCH_3 32·65%
Gef. C 38·27, 38·73; H 3·30, 3·36; J 33·04; OCH_3 32·29, 33·10%.

Rascher und mit quantitativer Ausbeute gelangt man bei Anwendung von Diazomethan zum Ziele: 1 *g* fein gepulvertes Jod-hemipinsäure-anhydrid wird unter Erwärmen in wenig absolutem Methylalkohol zur Estersäure gelöst, die Hauptmenge des überschüssigen Alkohols abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. In diese ätherische Lösung, die sich in

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

einer Kältemischung befindet, wird überschüssiger Diazomethan-Äther eingeleitet. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird von einer flockigen Abscheidung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand bleibt ein hellgefärbtes, dickes Öl zurück, welches ebenfalls mit großer Zähigkeit die letzten Reste Äther zurückhält. Nach monatelangem Stehen kristallisiert es teilweise durch. Der Schmelzpunkt der durch Abpressen auf einer Tonplatte vom Öl befreiten Kristalle liegt bei 62°.

6-Chlor-hemipinsäure-anhydrid.

4 *g* Dimethoxy-anthranil-karbonsäure wurden mit 4 *g* Ätzkali in 25 cm^3 Wasser auf die übliche Art verseift. Die erkaltete Lösung wurde unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert, 1·3 *g* Natriumnitrit zugefügt und nach einiger Zeit der Überschuß an salpetriger Säure zerstört. Auf Zusatz von Kochsalz und Naturkupfer C trat eine nicht sehr lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde daher schwach erwärmt. Da auch nach längerem Stehen kein Niederschlag aufgefallen war, wurde vom Kupferpulver abfiltriert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieb ein brauner Rückstand, der durch Waschen mit Eisessig gereinigt wurde. Ausbeute 2·5 *g*. Aus siedendem Eisessig umkristallisiert, wurde das Anhydrid in schönen, etwas gelblich gefärbten Nädelchen erhalten. Schmelzpunkt 165—166°.

4·760 *mg* Substanz (bei 100° getr.): 8·603 *mg* CO_2, 1·400 *mg* H_2O
0·1457 *g* (100°): 0·0880 *g* AgCl (nach Carius)
0·1450 *g* „ („ 100° „): 0·2845 *g* AgJ (nach Zeisel)
$C_{10}H_7O_5Cl$ (Anhydrid): C 49·48, H 2·91, Cl 14·62, OCH_3 25·58
$C_{10}H_9O_6Cl$ (Säure): C 46·06, H 3·48, Cl 13·61, OCH_3 23·81
Gef. C 49·29, H 3·29, Cl 14·94, OCH_3 25·92%.

6-Brom-hemipinsäure-anhydrid in analoger Weise dargestellt (diazotiert in stark schwefelsaurer Lösung, Zusatz von Bromkalium und Naturkupfer C) erwies sich identisch mit dem von F. Faltis und K. Zwerina l. c. auf anderem Wege dargestellten Produkt (Mischschmelzpunkt). Nur ist die Ausbeute hier eine sehr unbefriedigende (— 25%). Der daraus mit Diazomethan bereitete Ester kristallisierte bald vollständig durch, schmolz bei 52—53° und war wieder identisch mit dem früher beschriebenen, durch Methylieren mit Dimethylsulfat erhaltenen 6-Brom-hemipinsäure-dimethylester.

6-Oxy-hemipinsäure. (V.)

1 *g* reine, kristallisierte Diazo-hemipinsäure wird in 30 cm^3 Wasser suspendiert und am Wasserbad erwärmt; bei 85—90° tritt eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein, die unter Einhaltung der Temperatur von 90° (gemessen in der Lösung) bis zum vollständigen Verschwinden der Diazo-hemipinsäure anhält. Die Lösung ist schließlich braunrot gefärbt; sie wird nach dem Erkalten sofort erschöpfend ausgeäthert, u. zw. mit Äther, der auf folgende Art gereinigt worden ist: Eine Kaliumkugel und

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

ein gleich großes Natriumstück werden unter Petroleum zusammengeknetet. Die flüssige Legierung wird in 1 *l* Äther gebracht, der vorher mit Wasser fast gesättigt worden war. Unter lebhafter Reaktion, die den Äther beinahe bis zur Siedetemperatur bringt, werden alle Superoxyde zerstört. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit entwässertem Natriumsulfat und Verjagen des Äthers verbleibt ein rotbrauner fester Rückstand, der mit Eisessig verrieben und abgepreßt wird. Der größte Teil des Farbstoffes geht hiebei in Lösung, das so erhaltene Produkt wiegt 0·735 *g*, d. i. 76% der theoretischen Ausbeute. Die Substanz kristallisiert aus Eisessig, in dem sie nicht unbeträchtlich löslich ist, beim Einengen in etwas rötlich gefärbten schönen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist sehr von der Raschheit des Erhitzens abhängig: bei sehr raschem Erwärmen tritt bei 167° stürmische Zersetzung der Substanz ein (wahrscheinlich CO_2-Abspaltung). Bei langsamer Temperatursteigerung beobachtet man bei 194—196° ruhiges Durchschmelzen, nach Erweichen bei 175° und geringem Blasenwerfen bei 185°.

Die kristallisierte Oxy-hemipinsäure ist in kaltem Wasser schwer, in Alkohol leichter löslich. Die wässerige Lösung der Säure gibt mit Eisenchlorid, wie erwähnt, eine intensive blauviolette Färbung.

4·385 *mg* Substanz	(aus Eisessig, bei 100° getr.)	: 7·850 *mg* CO_2, 1·640 *mg* H_2O
4·200 *mg*	(„ „ 100°)	: 7·530 *mg* CO_2, 1·650 *mg* H_2O
4·749 *mg*	(Rohprodukt, 100°)	: 8·650 *mg* CO_2, 1·740 *mg* H_2O
0·1578 *g*	(aus Eisessig, „ 100° „)	: 0·3098 *g* AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_{10}O_7$ (Säure). Ber. C 49·57, H 4·16, OCH_3 25·63%.
$C_{10}H_8O_6$ (Anhydrid). Ber. C 53·56, H 3·60, OCH_3 27·69%.
Gef. C 48·82, 48·90, 49·68; H 4·18, 4·40, 4·10; OCH_3 25·94%.

3, 4, 6-Trimethoxy phthalsäure.

0·75 *g* Oxy-hemipinsäure werden in absolutem Methylalkohol gelöst und mit Diazomethan (aus 7 *cm*³ Nitroso-methylurethan) vollständig aufmethyliert. Das Methylierungsprodukt war ein dickes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Substanz wurde daher durch Lösen in Alkohol, Hinzufügen des Zwei- bis dreifachen der berechneten Menge 2 n. Kalilauge, Abdestillieren des Alkohols und dreistündiges Erhitzen im lebhaft siedenden Wasserbad verseift. In der kalten Lösung trat auf Zusatz von konz. Salzsäure nur eine geringe Trübung auf. Die trübe Lösung wurde nun ausgeäthert: der geringe Rückstand der Ausätherung kristallisierte, mit Alkohol verrieben, durch. Aus der wässerigen Lösung schied sich inzwischen eine größere Menge bräunlicher durchsichtiger Kristalle aus; durch Einengen des Filtrates konnte eine neuerliche Kristallisation erhalten werden. Die verschiedenen Fraktionen erwiesen sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch. Ausbeute 0·6 *g*. Die Säure läßt sich aus Wasser gut umkristallisieren; die so gewonnenen farblosen durchsichtigen Pris-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

men enthalten 1 Mol Kristallwasser und schmelzen bei 216 bis 217° ohne Zersetzung.

0·2106 *g* Substanz (im Vakuum gew.-konst.) gaben bei 100° 0·0139 *g* H_2O ab.
$C_{11}H_{12}O_7$. H_2O. Ber. für 1 Mol Kristallwasser: H_2O 6·57%
Gef. 6·60%.
4·070 *mg* Substanz (bei 100° getr.): 7·710 *mg* CO_2, 1·780 *mg* H_2O
0·1221 *g* „ („ 100° „): 0·3365 *g* AgJ (nach Zeisel).
$C_{11}H_{12}O_7$, Ber. C 51·54, H 4·73, OCH_3 36·34%.
Gef. C 51·66, H 4.89, OCH_3 36·41%

2, 3-Dimethoxy-5-oxy-benzoesäure. (VI.)

Wie schon berichtet, wurde bei den ersten Versuchen zur Darstellung der 4, 5-Dimethoxy-hemimellitsäure die Diazohemipinsäure nicht isoliert, sondern das in der früher beschriebenen Weise (unter Vermeidung überschüssiger Mineralsäure) erhaltene Reaktionsgemenge, welches also freie Anhydro-diazohemipinsäure in feiner Verteilung enthielt, sofort zu der auf 70° erwärmten Kupferzyanürlösung (bereitet aus 1 Mol Kupfersulfat) zufließen gelassen. Nach dem Verseifen des Nitrils durch Erhitzen mit Salzsäure wurde durch Ausäthern ein öliges Reaktionsprodukt erhalten, das mit einzelnen schönen Kristallen durchsetzt war. Diese konnten infolge ihrer Schwerlöslichkeit durch Waschen mit Alkohol vom Öl befreit werden. Beim Umkristallisieren des öligen Anteiles unter Zusatz von Tierkohle konnte als schwerer löslicher Anteil dieselbe Substanz herausgeholt werden. Die erwartete Trikarbonsäure selbst fällt erst nach starkem Einengen auf Zusatz von konz. Salzsäure aus. Auch durch Überführung des Säuregemisches in die Bariumsalze durch Behandeln mit überschüssigem Bariumkarbonat kann man eine Trennung erzielen, indem in den leichter löslichen Bariumsalzanteilen die Dimethoxy-oxy-benzoesäure angereichert ist. So konnte bis zu 20% von diesem Nebenprodukt erhalten werden. Ein ähnliches Resultat wurde auch erzielt, als einmal die Diazotierung der Anhydro-amino-hemipinsäure in salzsaurer Lösung (unter Anwendung 1 Mols überschüssiger Salzsäure) durchgeführt und dieses Reaktionsprodukt der Kupferzyanürlösung zugesetzt wurde. Nach dem Umkritallisieren aus Wasser, wodurch sie in schönen Tafeln erhalten wurde, schmolz die Substanz bei 186—188°; die wässerige Lösung gab mit Eisenchlorid keine Färbung.

0·0804 *g* Substanz (Rohprodukt, bei 100° getr.) verbr. z. Neutr. 4·67 cm^3 KOH ($f = 0·09281$)
0·0631 *g* Substanz (Rohprodukt, bei 100° getr.) verbr. z. Neutr. 3·51 cm^3 KOH ($f = 0·09281$)
4·243 *mg* Substanz (umkrist., bei 100° getr.): 8·480 *mg* CO_2, 1·935 *mg* H_2O
3·970 *mg* („ 100°): 7·920 *mg* CO_2, 1·910 *mg* H_2O
0·1377 *g* „ („ „ 100° „): 0·3275 *g* AgJ (nach Zeisel).
$C_9H_{10}O_5$. Ber. CO_2H, 22·72, C 54·52, H 5·09, OCH_3 31·32%.
Gef. CO_2H 24·26, 23·24; C 54·51, 54·41; H 5·10, 5·38; OCH_3 31·42%.

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

2, 3, 5-Trimethoxy-benzoesäure.

Bei der Methylierung der eben besprochenen Säure mit überschüssigem Diazomethan wurde nach dem Abdestillieren des Äthers wieder ein helles Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation zu bewegen war. Es wurde daher in der üblichen Weise mit 2 n. Kalilauge verseift. Die alkalische Lösung gab beim Ansäuern der Salzsäure einen dicken Brei weißer Nadeln. Die Substanz konnte aus Benzol oder Wasser umkristallisiert werden; in beiden Fällen erhält man schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 101—102°.

4·560 *mg* Substanz (im Vakuum gew.-konst.): 9·490 *mg* CO_2, 2·370 *mg* H_2O
0·1162 *g* ( ): 0·3867 *g* AgI (nach Zeisel)
0·0789 *g* („): verbr. z. Neutr. 2·60 *cm*³ KOH ($f = 0·1424$).

$C_{10}H_{12}O_5$. Ber. C 56·58, H 5·71, OCH_3 43·87, CO_2H 21·22%.
Gef. C 56·76, H 5·82, OCH_3 43·96, CO_2H 21·12%

Kondensationsversuche mit Jod- bzw. Bromhemipinsäureester und dem Natriumsalz des *p*-Oxy-benzoesäureesters nach Ullmann.

0·167 *g* Natrium wurden in wenigen *cm*³ absoluten Methylalkohols aufgelöst; dann wurden 2·83 *g* *p*-Oxy-benzoesäureester (1·11 *g* dem Natrium äquivalent, der Rest als Flußmittel) eingetragen und die Lösung zur äquivalenten Menge Jod-hemipinester (2·66 *g*) gegossen, die sich in einem kleinen weithalsigem Rundkölbchen befand; das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsabschluß vorsichtig im Vakuum unter schwacher Erwärmung zur Trockene eingedampft. Nach Zusatz von 0·1 *g* Naturkupfer C und ebensoviel Kupferazetat wurde die Temperatur langsam von 120 auf 180° gesteigert, worauf bei dieser Temperatur 3—4 Stunden gehalten wurde. Gesamterhitzungsdauer 7—8 Stunden. Die Aufarbeitung geschah wie bei analogen, bereits beschriebenen Kondensationsversuchen. Als Ausätherungsrückstand (nach Entfernen des in Lösung gegangenen *p*-Oxybenzoesäureesters durch Rückschütteln mit Lauge) wurden 0·93 *g* einer kristallinen Masse vom Schmelzpunkt 35—37° erhalten, die fast halogenfrei war. Der so gewonnene Ester wurde mit alkoholischer Lauge verseift und die abgekühlte alkalische Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert; hiebei fiel ein dichter weißer Niederschlag aus, der abfiltriert wurde; das Filtrat wurde erschöpfend ausgeäthert. Insgesamt konnten so 80—90% an freier Säure (bezogen auf den Ester) gewonnen werden.

Die Säure wurde aus heißem Wasser umkristallisiert und schmolz hierauf bei 181°. Der Mischschmelzpunkt mit der gleichzeitig hergestellten 3, 4-Dimethoxy-1, 1′-Diphenyläther-5, 6, 4′-Trikarbonsäure VIII, Schmelzpunkt 238°, zog sich von 160 bis 180° hinauf. Die beiden Substanzen waren also verschieden. Orien-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

tierende Analysen des Rohproduktes hatten gezeigt, daß im verseiften Reaktionsprodukt auf eine Methoxylgruppe ein Karboxyl entfallen muß:

0·1531 *g* Substanz 0·2244 *g* AgJ (nach Zeisel)
0·0516 *g* verbr. z. Neutr. 6·75 *cm*³ KOH ($f = 0·04754$).
Gef.: OCH_3 19·36, CO_2H 27·99%.

Es war also die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß bei der Kondensation von Jodhemipinsäureester Abspaltung einer Karboxylgruppe aus VIII nicht zu vermeiden war, die sonst erst bei der Behandlung von VIII mit siedender Jodwasserstoffsäure eintritt. Dagegen sprachen die Verbrennungswerte der gereinigten Säure und vor allem das Verhalten des Norproduktes, welches bei der Methoxylbestimmung entstand. Es war in der Jodwasserstoffsäure leicht löslich, mußte daher durch Ausäthern gewonnen werden und zeigte keine Farbenreaktion mit Eisenchlorid. Es schmolz bei 205° und gab mit *p*-Oxy-benzoesäure gemischt keine Schmelzpunktdepression. Die Säure vom Schmelzpunkt 181° war also Anissäure:

0·1077 *g* Substanz (bei 100° getr.) 0·2467 *g* CO_2, 0·0492 *g* H_2O
0·1751 *g* (100°) 0·4011 *g* CO_2, 0·0793 *g* H_2O
0·1177 *g* (100°) 0·1751 *g* AgJ (nach Zeisel)
0·0457 *g* („ 100°) verbr. z. Neutr. 6·15 *cm*³ KOH ($f = 0·04754$).
$C_8H_8O_3$ (Anissäure). Ber. C 63·13, H 5·30, OCH_3 20·40, CO_2H 29·60%.
$C_{16}H_{14}O_7$ (Dikarbonsäure VIII—CO_2). Ber. C 60·36, H 4·44, OCH_3 19·50, CO_2H 28·30%.
Gef. C 62·47, 62·47; H 5·11, 5·07; OCH_3 19·65, CO_2H 28·80%.

Um vollständig sicher zu gehen, stellten wir aus der gereinigten Säure durch dreistündiges Erhitzen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure den Ester dar. Zwei Drittel des Methylalkohols wurden abdestilliert, der Rest in kaltes Wasser gegossen und das Ganze mit Soda alkalisch gemacht. So wurde als Rückstand der sofort vorgenommenen Ausätherung eine gelbliche Kristallmasse vom scharfen Schmelzpunkt 46—47° und dem charakteristischen Geruch des Anisesters gewonnen.

Unter der Annahme, daß der Anissäureester seine Bildung der in der Einleitung angeführten Reaktion *A* verdankt, berechnet sich die Gesamtausbeute an diesem Ester, bezogen auf das Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters, auf 97%. In diese Berechnung ist der Schwund an Anisester einbezogen, der, wie zwei Versuche ergaben (s. unten), 0·24 *g* im Mittel beträgt. Der Ester ist nämlich unter den Bedingungen der Kondensation sehr stark flüchtig.

Die mit Äther ausgekochten Kondensationsrückstände wurden mit 2 n. Lauge verseift; die aus der angesäuerten Lösung isolierte, sehr unreine Substanz gab mit Eisenchlorid die charakteristische blauviolette Farbenreaktion der Oxyhemipinsäure.

Die gleichzeitig unter denselben Bedingungen durchgeführte Kuppelung von 2·25 *g* Bromhemipinester, 0·158 *g* Na

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

und 2·80 *g* *p*-Oxybenzoesäureester, wovon also 1·05 *g* als Natriumsalz vorlagen, lieferte nach Abdestillieren des Äthers, der zum Auskochen der Reaktionsmasse verwendet worden war, einen stark gefärbten, etwas verschmierten Rückstand von 1·437 *g*. Nach der wie üblich durchgeführten Verseifung konnte durch Ansäuern mit Salzsäure 0·25 *g* Substanz gewonnen werden; die erschöpfende Ausätherung der Mutterlauge lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser weitere 0·63 *g* Säure. Die beiden Fraktionen waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch. Ein gemeinsames Umkristallisieren lieferte ein Produkt, das nach Erweichen bei 226° bei 236—237° klar unter ganz schwachem Blasenwerfen schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit der von K. Zwerina (l. c.) früher dargestellten Säure VIII zeigte keine Depression. Die Ausbeute betrug 35%.

Da die Kondensation von Bromhemipinester zwar ein brauchbares Ergebnis geliefert hatte, die Ausbeute aber noch immer zu wünschen übrigließ, wurde nun unter den in der Arbeit von F. Faltis und K. Zwerina angegebenen milderen Bedingungen gearbeitet. Tatsächlich zeigte sich, daß bei dieser Arbeitsweise die Ausbeute an Säure VIII wesentlich ansteigt (auf ca. 50%) und daß in geringer Menge auch hier Anissäure nachgewiesen werden kann (korr. gegen 30%).

3·25 *g* Bromhemipinester wurden mit 0·391 *g* K und 3·759 *g* *p*-Oxybenzoesäureester (1·52 *g* als Kaliumsalz vorliegend) in wenig absolutem Methylalkohol aufgelöst und zur Trockene eingedampft. Nach Zugabe des Katalysators wurde bloß 3 Stunden im Ölbad von 150—170° erhitzt. Die Aufarbeitung war die gleiche wie früher. Das isolierte Kondensationsprodukt war bräunlich gefärbt und kristallisierte nach Verreiben mit Methylalkohol teilweise durch. Die Kristalle wurden abgesaugt und schmolzen nach dem Waschen mit Methylalkohol bei 100—103° (1·64 *g*). Die Verseifung des kristallisierten Anteiles wurde mit alkoholischer Lauge wie gewöhnlich durchgeführt und führte zu 1·3 *g* Säure vom Schmelzpunkt 226—227°. Beim Umlösen aus Wasser schied sich zuerst ein gelbes, dickes Öl ab, das bald kristallinisch erstarrte. Schmelzpunkt 235—238°, identisch mit Säure VIII. Sie kristallisiert, wie früher berichtet, mit 2 Mol Wasser und geht bei 100° in das Anhydrid über.

Die Mutterlauge von den Kristallen wurde getrennt verseift. Ausbeute 0·128 *g* vom Schmelzpunkt 150°, im wesentlichen Anissäure, da nach dem Behandeln mit siedender Jodwasserstoffsäure nur *p*-Oxybenzoesäure gewonnen werden konnte.

Die sauren Mutterlaugen beider Verseifungen wurden erschöpfend ausgeäthert. Ausbeute 0·675 *g*. Das erhaltene Säuregemisch wurde aus Wasser umkristallisiert. Nach einiger Zeit schieden sich schwere Öltropfen ab, die nach 2 Tagen erstarrten und sich als Säure VIII erwiesen. (0·4 *g* vom Schmelzpunkt 225 bis 226°); der leichte, auf der Oberfläche der Lösung schwim-

©Akademie d. Wissenschaften Wien; download unter www.biologiezentrum.at

mende Anteil (0·2 *g*) war Anissäure, wie durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt erwiesen werden konnte.

Ein Kondensationsversuch mit Jodhemipinester und dem Kaliumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters unter den gleichen Bedingungen lieferte wieder ausschließlich Anisester. Abschließend kann also gesagt werden, daß Jodhemipinester bei der Kondensation nach Ullmann nie das gewünschte Produkt VIII liefert.

Die Blindversuche, deren Ergebnisse bereits in der Einleitung behandelt sind, verliefen wie folgt:

Zuerst sollte festgestellt werden, ob und inwieweit das Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters, für sich allein auf höhere Temperatur erhitzt, verändert wird: 0·304 *g* *p*-Oxybenzoesäureester wurden in einer Lösung von 0·040 *g* Na in absolutem Methylalkohol (entsprechend 0·265 *g* Ester) aufgelöst und im Vakuum unter Feuchtigkeitsabschluß eingedampft. Dann wurde das Gemisch 3 Stunden lang im Ölbad auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Wasser aufgenommen, wobei nicht alles in Lösung ging: 0·015 *g* des überschüssig angewandten Esters wurden so mit dem richtigen Schmelzpunkt zurückgewonnen. In das Filtrat wurde 1 Stunde lang Kohlensäure eingeleitet, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der nach dem Trocknen 0·105 *g* wog. Durch Ausätherung der Mutterlauge wurden weitere 0·152 *g* gewonnen. Ätherrückstand sowie Fällung waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt reiner *p*-Oxybenzoesäureester. Die Differenz von 0·032 *g* auf die ursprüngliche Einwaage dürfte, abgesehen von unvermeidlichen Verlusten bei der Aufarbeitung, dem Wegdestillieren von *p*-Oxybenzoesäureester zuzuschreiben sein, der unter den Versuchsbedingungen merklich flüchtig ist. Es war also hier der ganze *p*-Oxybenzoesäureester unverändert zurückgewonnen worden.

Ein anderes Bild ergab ein Blindversuch unter Zugabe von Katalysator, Ansatz 0·174 *g* Na, 2·137 *g* *p*-Oxybenzoesäureester (also 0·987 *g* im Überschuß), 0·1 *g* Naturkupfer *C*, 0·1 *g* Kupferazetat; die Temperatur durch 4 Stunden von 120—180° langsam gesteigert, dann 3—4 Stunden bei 180° erhalten. Hier konnten nach der bei den Kondensationsversuchen beschriebenen Aufarbeitungsart als laugenunlösliche Substanz 0·1 *g* Anisester vom Schmelzpunkt 45° isoliert werden. Die Ausbeute an diesem Ester betrug also unter Berücksichtigung des Schwundes 0·34 *g*, d. i. 27%, bezogen auf den als Natriumsalz vorliegenden *p*-Oxybenzoesäureester. Daher ist wohl der Schluß berechtigt, daß Jodhemipinester, bei dessen Gegenwart die Ausbeute an Anisester gegen 100% beträgt, wesentlich an der Bildung von Anissäuremethylester beteiligt ist. Im übrigen wurde bei der restlichen Aufarbeitung *p*-Oxybenzoesäure bzw. *p*-Oxybenzoesäureester erhalten, während andere Substanzen nicht gefunden werden konnten.

Schließlich wurden noch Versuche angestellt, die den Verlust an Anisester bzw. *p*-Oxybenzoesäureester durch Abdestillieren aus dem Reaktionsgefäß während der Kondensation bestimmen sollten: Von 0·1731 *g* *p*-Oxybenzoesäureester waren nach achtstündigem Erhitzen von 120 bis 180° in einem kleinen Kolben derselben Größe und Art, wie er bei den Kondensationen benützt wurde, noch 0·1087 *g* vorhanden. 0·0644 *g* waren also wegsublimiert.

Beim Anisester (Einwaage 1·6 *g*) betrug der Verlust einmal 0·21 *g*, bei einem zweiten Versuch 0·27 *g*, im Mittel 0·24 *g*.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse

Jahr/Year: 1929

Band/Volume: 138_2b_Supp

Autor(en)/Author(s): Faltis Franz, Kloiber Fritz

Artikel/Article: Abkömmlinge der Hemipinsäure. 620-637