



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 571 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1951 · Band 571 · Heft 1 · Seiten 1—86

Inhalt

Otto Th. Schmidt und Walter Mayer, Die Konstitution der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ aus Chebulin- und Chebulagsäure. V. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe. (Mit 1 Figur im Text)	1
Walter Mayer, Über den Gehalt der Myrobalanen an Spaltsäure und die Darstellung der Trimethylspaltsäure aus Myrobalanen. VI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe.	15
Otto Th. Schmidt, Siegfried Berg und Hans Helmut Baer, Die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. VII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe.	19
Otto Th. Schmidt und Anton Schach, Synthese der 3-Galloyl-glucose, 6-Galloyl-glucose und 3,6-Digalloyl-glucose. VIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe	29
Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Papierchromatographie der Gallotannine. IX. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe	41
Richard Kuhn und Karl Dury, Ringschlüsse mit α, α' -Dioxymuconsäureestern. (Mit 1 Figur im Text)	44
Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß	69
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, Synthesen in der Carotinoid-Reihe XVIII, Über die Stereoisomerisierung des 9,9'-mono- ϵ - β -Carotins. (Mit 3 Figuren im Text) . .	75
Erich Schmidt und Matthias Seefelder, Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. VI. Mitteilung	83

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b), Starnberg, Obb., Schießstattstraße 12. 50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 10. Januar 1951

Soeben ist erschienen:

ADRESSBUCH DEUTSCHER CHEMIKER 1950/51

Gemeinsam herausgegeben von
Gesellschaft Deutscher Chemiker und Verlag Chemie
1951 • 496 Seiten mit einem umfangreichen
Anzeigenanhang • Halbl. DM 12,-

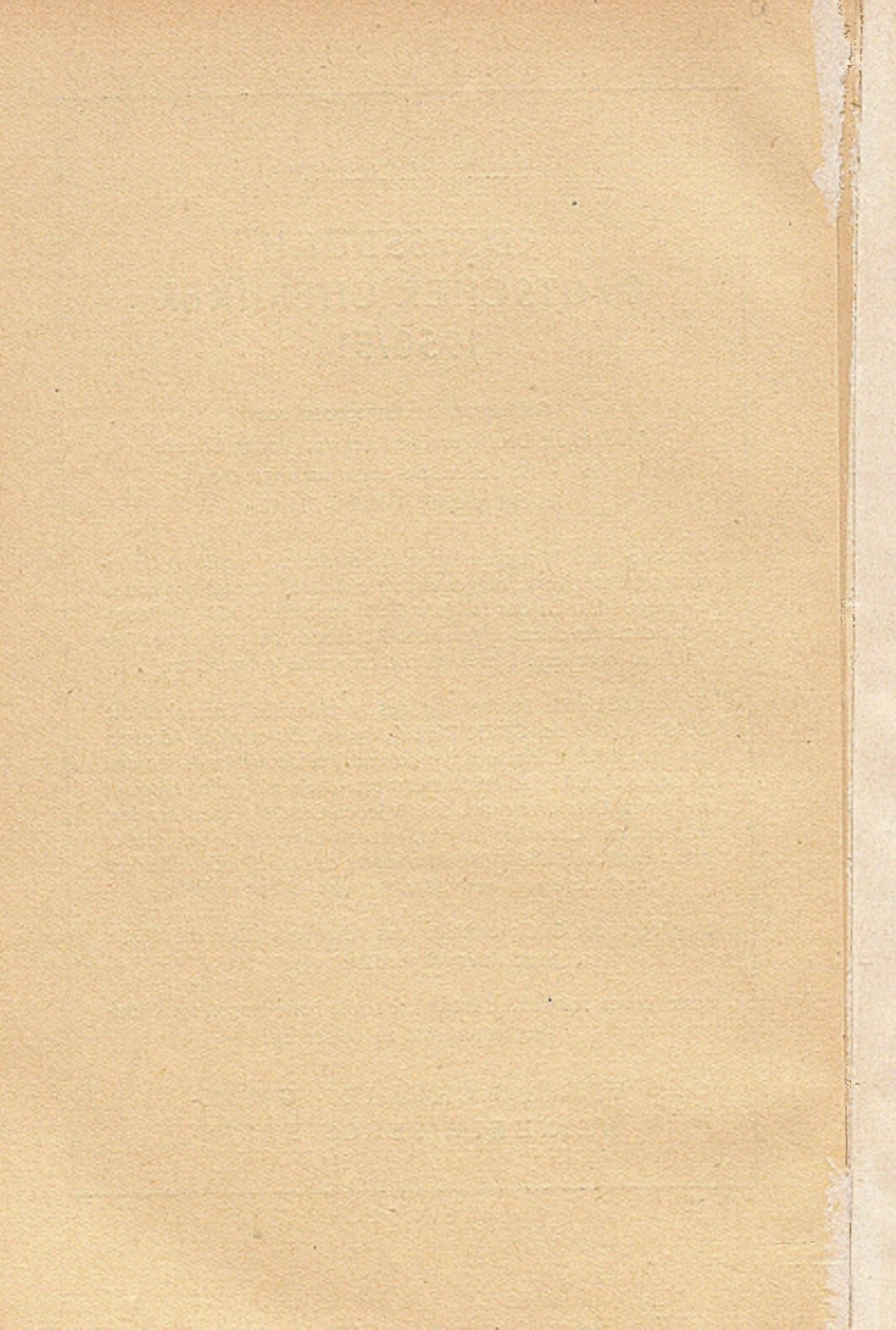
Industrie- und Wirtschaftskreise, Hochschulen, Institute, Untersuchungsämter, Verwaltungen und viele andere Interessenten hatten angeregt, das für das Frühjahr 1950 geplante GDCh-Mitgliederverzeichnis zu einem allgemeinen Adreßbuch deutscher Chemiker zu erweitern. Diesen Wünschen wurde entsprochen.

Die redaktionelle Bearbeitung des Adreßbuches übernahm die Geschäftsstelle der GDCh. Die bis August 1950 erfaßten Adressen von etwa 8000 Chemikern vorwiegend Westdeutschlands wurden zu einem alphabetischen Namensverzeichnis mit voller Anschrift und einem Ortsverzeichnis, das für jeden Ort die Namen der dort wohnenden Chemiker angibt, zusammengestellt. Ein großer Inseratenteil von über 160 Seiten macht das Adreßbuch außerdem noch zu einem wertvollen Bezugsquellennachweis.

Mitglieder der GDCh erhalten das Adreßbuch über die GDCh aufgrund ihres Mitgliedsbeitrages 1950.

Bestellungen auf weitere Exemplare sowie Bestellungen von Nicht-Mitgliedern sind zu richten an:

**VERLAG CHEMIE · GMBH
WEINHEIM/BERGSTRASSE**





JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

571. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

Die Konstitution der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ aus Chebulin- und Chebulagsäure*)

V. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von *Otto Th. Schmidt* und *Walter Mayer*

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 25. September 1950)

Über die Konstitution der Chebulinsäure und der Chebulagsäure²⁾ wird man erst dann Auskunft erlangen können, wenn man diejenige der Spaltsäure kennt, die ja ein Baustein der beiden Gerbstoffe ist. K. Freudenberg³⁾ hat der Säure die Bruttoformel $C_{14}H_{14}O_{11}$ zuerteilt, die blaue Eisenchlorid-Reaktion beschrieben und bei einer trockenen Destillation i. V. eine kleine Menge Pyrogallol erhalten. Damit sind für die Konstitution der Spaltsäure 3 vicinale Hydroxylgruppen und gleichzeitig ein aromatischer Ring nachgewiesen. Auf Grund der zweibasischen Salze der Spaltsäure mit Thallium und Brcuin hat Freudenberg 2 Carboxylgruppen angenommen, andererseits aber das Vorhandensein einer dritten für möglich gehalten, weil die Säure etwa 3 Äquivalente Lauge verbraucht⁴⁾. Durch Darstellung der Hexamethylspaltsäure und deren Verseifung zur Trimethylspaltsäure, durch Titration der Trimethylspaltsäure und durch die Gewinnung dreibasischer Salze dieser Säure mit Calcium und Barium waren auch wir⁵⁾ zu dem Schluß gekommen, daß die Spaltsäure 3 Carboxylgruppen enthält. Diese Auffassung schien neuerdings bestätigt durch die Darstellung der (amorphen) Tri-p-bromphenacyl-ester und Tri-p-phenylphenacyl-ester und dadurch, daß

*) Diese und die vier nachstehenden Abhandlungen sind Herrn Prof. K. Freudenberg zum 65. Geburtstag am 29. Januar 1951 gewidmet.

¹⁾ IV. Mitt. O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. 569, 149 (1950).

²⁾ O. Th. Schmidt u. W. Nieswandt, A. 568, 165 (1950).

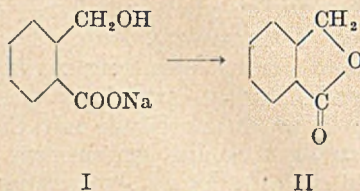
³⁾ B. 52, 1238 (1919).

⁴⁾ B. 53, 1728 (1920).

⁵⁾ O. Th. Schmidt, M. Heintzeler u. W. Mayer, B. 80, 510 (1947).

es uns — im Gegensatz zu unserer früheren Mitteilung⁵⁾ — nun gelungen ist, ein kristallisiertes Triamid der Trimethyl-spaltsäure zu erhalten. Dieses Triamid besitzt die Formel $C_{17}H_{21}O_8N_3$; seine Analyse veranlaßt uns, für Spaltsäure 2 H-Atome weniger anzunehmen als Freudenberg und ihr die Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$ zuzuteilen, mit der allein auch alle weiteren Ergebnisse der Konstitutionsaufklärung in Einklang stehen. Wir haben daraufhin die Hexamethyl-spaltsäure durch Hochvakuum-Destillation gereinigt und erneut analysiert; die H-Werte stimmen auch hier besser auf die wasserstoff-ärmere Formel.

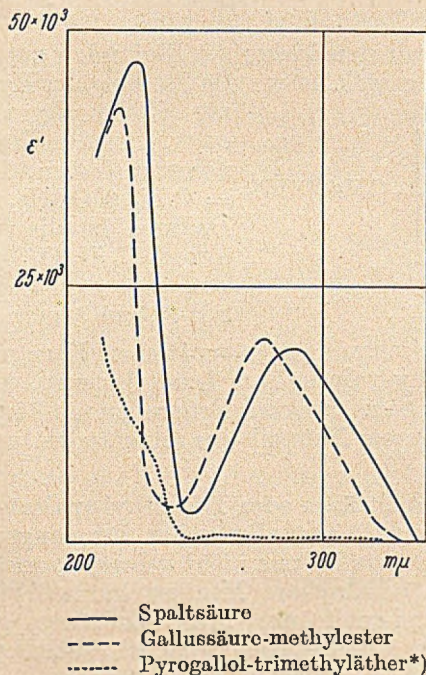
Dennoch müssen wir unsere bisherige Auffassung, die Spaltsäure sei eine dreibasische Säure, dahin berichtigen, daß diese Säure wie auch Trimethyl-spaltsäure zwar 3 freie, aber darüber hinaus noch eine vierte Carboxylgruppe besitzt, die zu einem — allerdings ungewöhnlich festen — Lacton geschlossen ist. Titriert man Trimethyl-spaltsäure mit $n/10$ -NaOH direkt oder nach Überalkalisieren, kalt oder heiß, so findet man einen Verbrauch von 3 Äquivalenten Alkali. Erhitzt man aber Trimethyl-spaltsäure mit überschüssiger $2n$ -Natronlauge auf dem Wasserbad, so entspricht der Alkaliverbrauch bei der Rücktitration mit Säure 4 Carboxylgruppen. Aus der heißen alkalischen Lösung läßt sich das (amorphe) Tetra-natriumsalz der Trimethyl-spaltsäure $C_{17}H_{16}O_{12}Na_4$ mit Methanol ausfällen. Erhitzt man jedoch die neutralisierte Lösung auf dem Wasserbad, so wird sie wieder alkalisch und bildet allmählich das Lacton der Tri-natriumverbindung. Ein solches Verhalten ist bei gewissen Lactonen mit aromatisch gebundenem Carboxyl, etwa beim Phthalid beobachtet worden⁶⁾: Das Natriumsalz des *o*-Carboxy-benzylalkohols (I) spaltet beim Erhitzen der wäßrigen Lösung NaOH ab und geht in Phthalid (II) über.



Analog dürfen wir auch in der Spaltsäure eine vierte Carboxylgruppe am aromatischen Ring annehmen, die mit einer Hydroxylgruppe der Seitenkette zu einem sehr festen Lacton geschlossen ist. Diese Annahme wird erhärtet durch den Vergleich der Absorptionsspektren von Spaltsäure einerseits mit Gallussäure-methylester und andererseits mit Pyrogallol-trimethyläther.

⁶⁾ A. Guyot, Bull. (3) 17, 971 (1897).

In unserer früheren Abhandlung⁵⁾ hatten wir 3 aromatische Hydroxylgruppen und 3 Carboxylgruppen nachgewiesen. Für das 10. Sauerstoff-Atom hatten wir eine tertiäre Hydroxylgruppe ange-



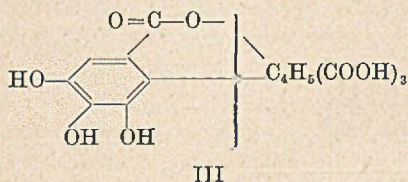
nommen und vom 11. nur sagen können, daß es keine Carbonyl-Reaktion zeigt. Das 10. und 11. Sauerstoff-Atom stellen sich jetzt als Lactongruppierung heraus, und wir haben daraufhin die Frage der tertiären Hydroxylgruppe erneut überprüft.

Ihre Annahme beruhte im wesentlichen auf der Analyse des aktiven Wasserstoffs. Die Reaktion nach Zerewitinoff wurde daher mit sorgfältig gereinigter, im Hochvakuum destillierter Hexamethyl-spaltsäure wiederholt. Die Verbindung reagiert tatsächlich mit Methyl-magnesium-jodid, aber nur sehr langsam und gibt schwankende Werte, die etwa bei $\frac{1}{3}$ eines aktiven Wasserstoff-Atoms liegen. Aus der schließlich ermittelten Konstitution der Spaltsäure geht hervor, daß Hexamethyl-spaltsäure keine freie Hydroxylgruppe besitzt. Wir müssen daher annehmen, daß eines

*) Die Absorptionskurve des Pyrogallols (Landolt-Börnstein, Tabellen, 5. Aufl., Berlin 1935, 3. Erg., II. Teil, S. 1616) gleicht sehr weitgehend der des Trimethyläthers.

der C-ständigen Wasserstoff-Atome ähnlich, aber träge und unvollständig mit der Grignardlösung reagiert, wie es Meunier beim Malonester beschrieben hat⁷⁾. Eine „Malonsäure-Anordnung“ selbst liegt indessen, wie nachher gezeigt werden wird, in der Spaltsäure nicht vor.

Wir kommen nach den bisherigen Befunden zur Teilformel III für die Spaltsäure, in welcher wir die Stellung der Hydroxylgruppen



zur Carboxylgruppe willkürlich so wie in der Gallussäure angenommen haben. Die Seitenkette $C_7H_5(COOH)_3$ ist gesättigt. Dadurch ist die frühere Bruttoformel $C_{14}H_{14}O_{11}$ für Spaltsäure ausgeschlossen und die neue, um 2 H-Atome ärmere, bestätigt.

Die Bindung zwischen dem aromatischen Kern und der Seitenkette C_7 ist nicht hydrolysierbar: Trimethylspaltsäure kann nach Erhitzen mit konz. Salzsäure oder Behandeln mit 60-proc. Schwefelsäure oder mit 50-proc. Natronlauge unverändert wiedergewonnen werden.

Ein Abbau der Spaltsäure oder Trimethylspaltsäure analog dem Abbau des Colchicins⁸⁾ mit alkalischer Permanganatlösung zur Trimethoxy-phthalsäure ist uns nicht gelungen, wie überhaupt bei der Oxydation in alkalischem Medium keine Zwischenprodukte zwischen Trimethylspaltsäure und Oxalsäure gefaßt werden konnten. Offenbar werden die zunächst entstehenden Abbaustufen schneller weiteroxydiert, als sie entstehen.

Dagegen gelingt der oxydative Abbau der Trimethylspaltsäure mit Kaliumpermanganat in stark schwefelsaurer Lösung bei 0° recht glatt. Der aromatische Ring wird abgebaut und es entsteht eine kristallisierte Verbindung $C_8H_8O_8$. Sie enthält alle C-Atome der Seitenkette, vermehrt um ein C-Atom aus dem Benzolring.

Die Verbindung $C_8H_8O_8$ (Schmp. 207°, $[\alpha] = +105^\circ$) ist eine Tricarbonsäure. Aber auch sie enthält eine vierte Carboxylgruppe, die mit einer Hydroxylgruppe zum Lacton geschlossen ist. Auch dieses Lacton ist recht stabil. Man muß die Säure $C_8H_8O_8$ mit n/10-, oder besser mit n-Natronlauge einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzen, um bei der Rücktitration mit Säure einen Laugenverbrauch zu erhalten, der 4 Carboxylgruppen entspricht. Doch ist diese Tetranatriumsalzlösung — im Gegensatz zur Lösung des

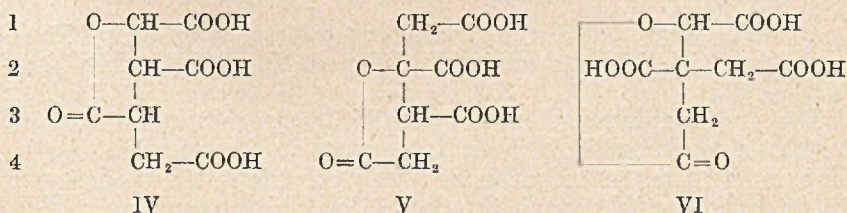
⁷⁾ Bull. [3] 29, 1177 (1903).

⁸⁾ A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. 1911, 1.

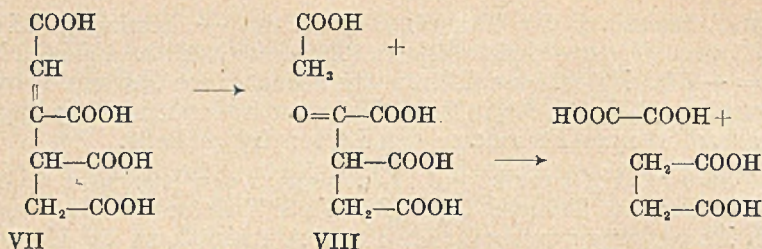
Tetranatriumsalzes der Trimethyl-spaltsäure — beständig. Man erhält aus ihr das kristallisierte Tetranatriumsalz $C_8H_6O_9Na_4$ ($[\alpha] = -5^\circ$). Es ist das Tetranatriumsalz einer Butanol-tetracarbonsäure $C_8H_{10}O_9$, die in freier Form zu isolieren nicht gelingt, weil sie sofort nach Freisetzen den Lactonring schließt.

Die Säure $C_8H_8O_8$ ergibt mit Diazomethan den besonders schön kristallisierenden Triester $C_{11}H_{14}O_8$. Vom Triester gelangt man durch Einwirkung von methanolischem Ammoniak in der Hauptsache zum kristallisierten Tetra-amid $C_8H_{14}O_5N_4$, aus dessen Mutterlauge das ebenfalls kristallisierte Monolacton-triamid $C_8H_{11}O_5N_3$ erhalten wird.

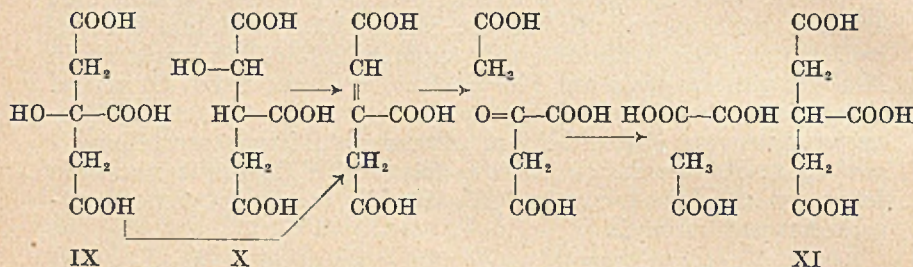
Zur Beurteilung der Konstitution der Säure $C_8H_8O_8$ ist zuerst die Beobachtung von großer Bedeutung, daß diese Verbindung sehr stabil ist. Wir haben den Triester mit Salzsäure verseift und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft, ohne daß CO_2 abgespalten wurde. Oder wir haben die Säure 1 Stunde lang mit konz. und 3 Stunden mit 50-proc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt, ohne daß sie sich veränderte. Schließlich wurde sie in Methyl-anilin langsam auf 180° erhitzt, wobei sie kein CO_2 verlor. Wir können deshalb alle Konstitutionen ausschließen, die 2 Carboxylgruppen an einem C-Atom gebunden („Malonsäurestellung“) enthalten. Es verbleiben für die Säure $C_8H_8O_8$ somit noch die folgenden 3 Konstitutionen (IV, V, VI), zwischen denen entschieden werden muß.



Wird die Säure $C_8H_8O_8$ (oder der Triester) mit konz. Kalilauge unter Bedingungen behandelt, die einer Kalischmelze nahekommen, so werden neben Essigsäure 70 Proc. eines Mols Oxalsäure und 65 Proc. eines Mols Bernsteinsäure erhalten. Aus der (verzweigten) Formel VI lassen sich diese Spaltstücke nicht erklären. Unter Zugrundelegung der Formel IV stellen wir uns den Abbau so vor, daß nach der Lactonöffnung zuerst 1 Mol Wasser abgespalten wird (VII), dann Hydrolyse zu Essigsäure und Oxalbernsteinsäure (VIII) eintritt und diese schließlich durch „Säurespaltung“ zu Oxalsäure und Bernsteinsäure zerlegt wird.



Denselben Mechanismus mit den gleichen Zwischenstufen kann man auch auf Formel V anwenden. Daß Zitronensäure (IX) bei dieser Behandlung 1 Mol Oxalsäure und 2 Mole Essigsäure ergibt, ist bekannt. Aus Iso-zitronensäure (X) erhielten wir 0,73 Mole Oxalsäure und 1,74 Mole Essigsäure⁹⁾. Tricarallylsäure (XI) wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen und β -Oxy-buttersäure liefert, ähnlich wie Crotonsäure, etwa 2 Mole Essigsäure¹⁰⁾.



Das Verhalten bei der Kalischmelze gestattet also keine Entscheidung zwischen den Formeln IV und V, schließt aber Formel VI aus.

Da eine Verbindung der Formel IV 3 asymmetrische Zentren enthält und demzufolge in 4 Racematen zu erwarten ist, deren Trennung in die 8 Antipoden schwierig sein muß, ist ein direkter Konstitutionsbeweis durch Synthese dieser Verbindung zweifellos langwierig. Denn um die Identität einer synthetischen Verbindung mit der natürlichen festzustellen, müssen die physikalischen Daten zur Übereinstimmung gebracht werden, was eine Trennung der zu synthetisierenden Verbindung zur Voraussetzung hat. Deshalb haben wir zunächst Verbindung V synthetisiert¹¹⁾, in der Erwartung,

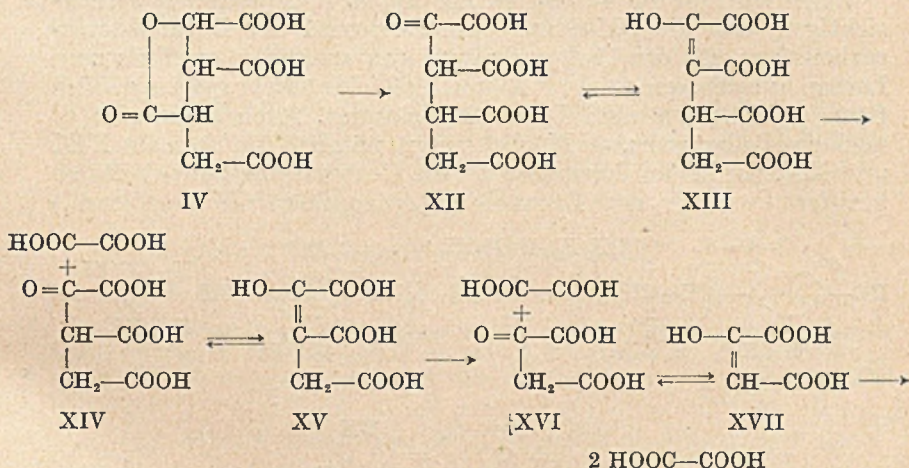
⁹⁾ Vgl. auch E. K. Nelson, Am. Soc. 47, 568 (1925).

¹⁰⁾ Wir ziehen diese Formulierung einer primären Wasserabspaltung unter Ausbildung einer Doppelbindung der Formulierung einer „Aldolspaltung“ vor. Iso-zitronensäure z. B. würde bei einer Aldolspaltung Glyoxylsäure (d. h. Glykolsäure und Oxalsäure) und Bernsteinsäure erwarten lassen.

¹¹⁾ Über die Synthese der Butanol-(2)-tetra-carbonsäure-(1,2,3,4) wird demnächst berichtet.

daß sie von unserer Abbau-säure verschieden sei, und daß diese Verschiedenheit aus dem chemischen Verhalten belegt werden könne.

In der Tat ist die synthetische Säure V in ihrem chemischen Verhalten deutlich verschieden von der Säure $C_8H_8O_8$ aus Spaltsäure. Während diese bei der alkalischen Oxydation mit Kalium-permanganat 2,58 Mole Oxalsäure lieferte, ergab die Säure V nur 0,32 Mole Oxalsäure. Wir nehmen an, daß die Reaktion bei Verbindung IV über die Zwischenstufen XII bis XVII vollständig zu 4 Molen Oxalsäure führt.



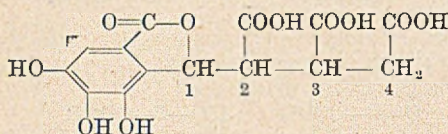
Aus Äpfelsäure erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen 1,7 Mole (85% d. Th.), aus Oxalessigsäure (XVI) 1,8 Mole (90% d. Th.) an Oxalsäure. Wir können also beim Abbau unserer Säure in der ersten Stufe mit 85%, in den beiden folgenden Stufen mit je 90% Ausbeute rechnen und etwa 69% von 4 Molen, das sind 2,75 Mole Oxalsäure erwarten, so daß die gefundenen 2,58 Mole erkennen lassen, daß der Abbau tatsächlich im Ergebnis der obigen Formulierung entspricht.

Die synthetische Verbindung V wird sehr viel träger von Permanganat angegriffen. Sie verhält sich in dieser Hinsicht ganz wie Zitronensäure. Bei der Oxydation unter den gleichen Bedingungen erhält man aus Zitronensäure 0,24 Mole, aus Iso-zitronensäure 2,32 (ganz entsprechend der Verlustberechnung) Mole Oxalsäure. (Natriumoxalat verbraucht unter den angewandten Bedingungen kein Permanganat.)

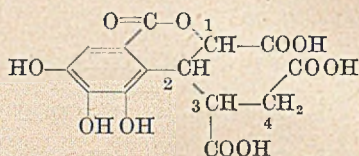
Da die Formeln IV und V denen der Iso-zitronensäure (X) und Zitronensäure (IX) weitgehend analog sind, und die Verbindungen dasselbe unterschiedliche Verhalten gegen Permanganat zeigen

wie das Vergleichspaar, können wir Formel V ausschließen und unserer Säure $C_8H_8O_8$ die Konstitution IV eines n-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lactons zuerteilen. Einen Hinweis zugunsten der Formel IV hatten wir übrigens schon dadurch erhalten, daß der positive Ausfall der Salpeter-chromsäure-Reaktion nach Fearon und Mitchell (vgl. exp. Teil II, 2) beim Tetra-natrium-salz unserer Abbausäure $C_8H_{10}O_9$ auf das Vorliegen einer sekundären (nicht tertiären) Hydroxygruppe hindeutete, wenn wir auch dieser Farb-reaktion keine ausreichende Entscheidung zuerkennen.

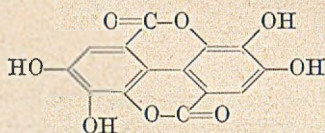
Wenn wir nun die Teilformel III ergänzen, müssen wir berücksichtigen, daß die OH-Gruppe am C-Atom 1 der Butanol-tetracarbonsäure mit der Carboxylgruppe des aromatischen Teils zum Lacton geschlossen sein muß, und daß eine Carboxylgruppe der Säure $C_8H_8O_8$ aus dem Benzolring stammt. Auch dann gibt es noch zwei, aber nur zwei Möglichkeiten, nämlich die Formeln XIX und XX. (In beiden Formeln sind die C-Atome der Seitenkette so beziffert, wie sie der Butanol-tetracarbonsäure IV zugehören.)



XIX



XX



XXI

Die Entscheidung zwischen den Formeln XIX und XX ergab der Abbau des Triamids der Trimethyl-spaltsäure mit Natrium-hypochlorit in alkalischer Lösung. Wie zuerst R. A. Weermann¹²⁾ und später Hirst und Mitarbeiter¹³⁾ gezeigt haben, entsteht bei dieser Reaktion nur aus den Amidn von α -Oxysäuren Natrium-cyanat, das mit Semicarbazid als Hydrazo-dicarbonamid isoliert werden kann. Diese Methode ist in der Zuckerehemie vielfach erprobt und bestätigt worden¹⁴⁾. 2,4,6-Trimethyl-gluconsäure-amid¹⁵⁾ z. B., oder 2,4-Dimethyl-arabonsäure-amid¹⁶⁾, beide mit

¹²⁾ Rec. 37, 16 (1917).

¹³⁾ E. L. Hirst, E. G. V. Percival u. F. Smith, Nature (London) 131, 617 (1933); R. G. Ault, W. N. Haworth u. E. L. Hirst, Chem. Soc. 1934, 1722.

¹⁴⁾ Vgl. O. Th. Schmidt u. H. Kraft, B. 74, 35 (1941).

¹⁵⁾ C. C. Barker, E. L. Hirst u. J. K. N. Jones, Chem. Soc. 1938, 1695.

¹⁶⁾ F. Smith, Chem. Soc. 1939, 744.

freier β -ständiger Hydroxylgruppe, geben kein Cyanat. Wir erhielten beim Abbau unseres Triamids 0,83 Mole Cyanat, isoliert als Hydrazodicarbonamid. Das beweist eindeutig Formel XX, denn nur in ihr liegt — nach Öffnung des Lactonringes — eine α -Oxysäure vor.

Es ergibt sich nun ein überraschender Zusammenhang. Ellagsäure (XXI) besitzt die Formel $C_{14}H_6O_8$, Spaltsäure die Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$. Die Differenz beträgt $3 H_2O$, und die C-Atome der Spaltsäure haben die gleiche Anordnung wie die der Ellagsäure. Ein genetischer Zusammenhang der beiden Säuren miteinander oder vielleicht mit gemeinsamen Vorstufen erscheint uns sicher. Wir erwarten daher, daß Spaltsäure noch häufiger angetroffen werden wird, insbesondere da, wo Ellagsäure auftritt. Neben Gallussäure sind die beiden Säuren gemeinsam an ein Mol Glucose gebunden in der Chebulagsäure, die zuerst aus Myrobalanen²⁾ und neuerdings auch aus Dividivi¹⁾, also einem völlig verschiedenen Pflanzenmaterial, isoliert worden ist.

Beschreibung der Versuche

I. Trimethyl- und Hexamethyl-spaltsäure

Trimethyl- und Hexamethyl-spaltsäure haben wir aus Myrobalanen-Extrakten direkt dargestellt, ohne Chebulinsäure oder Chebulagsäure zu isolieren. Über das angewandte Verfahren berichtet der eine von uns in der nachstehenden Abhandlung.

1. Tri-p-bromphenacylester und Tri-p-phenylphenacylester der Trimethyl-spaltsäure

398 mg Trimethyl-spaltsäure wurden mit 3,0 ccm n-NaOH neutralisiert und mit Wasser auf 9 ccm verdünnt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung von 750 mg ω ,p-Dibrom-acetophenon in 18 ccm Äthanol gegeben. Der anfänglich entstehende weiße Niederschlag löste sich beim Erwärmen auf. Es wurde 2 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Beim Erkalten schied sich ein farbloses Öl aus, das rasch zu feinen, glasigen Tröpfchen erstarrte. Zur Reinigung wurde aus heißem Äthanol mit Wasser umgefällt. Die Substanz löst sich gut in Aceton, Essigester, Benzol, Essiganhydrid, Eisessig und heißem Methanol und Äthanol, weniger gut in Äther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{41}H_{33}O_{14}Br_3$ (989,42)	Ber. C 49,77	H 3,36	OCH_3 9,41	Br 24,23
	Gef. » 50,04	» 3,42	» 9,46	» 24,42

Analog wurde der Tri-p-phenylphenacylester der Trimethylspaltsäure dargestellt und ebenfalls in fast farblosen, glasigen Tröpfchen erhalten. Löslichkeits-eigenschaften, Reinigung und Trocknung wie oben.

$C_{38}H_{43}O_{14}$ (980,97)	Ber. C 72,23	H 4,93	OCH_3 9,49
	Gef. » 71,96	» 5,00	» 9,49

2. Trimethyl-spaltsäure-triamid

4,6 g Hexamethyl-spaltsäure ($OCH_3 = 42,29$) wurden in 30 ccm bei -10° gesättigter methanolischer Ammoniak-lösung gelöst und verschlossen 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurden 30 ccm n-Propanol zugefügt und

2 $\frac{1}{2}$ Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückflußkühlung gekocht. Noch während des Erhitzens begann die Kristallisation. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Aus der Mutterlauge ließ sich nach erneutem Erhitzen und Einengen noch weitere kristallisierte Substanz gewinnen. Gesamtausbeute 1,85 g. Das Triamid läßt sich gut aus heißem Wasser, Alkohol oder Alkohol/Wasser umkristallisieren und bildet farblose, schön ausgebildete, große Prismen, die bei 257° u. Zers. schmelzen¹⁷⁾. Mit Nesslers Reagens reagiert die Verbindung erst nach Stunden.

$C_{17}H_{21}O_8N_3$ (395,36)	Ber. C 51,64	H 5,33	N 10,63	OCH ₃ 23,55
	Gef. » 51,56	» 5,43	» 10,50	» 23,58

Von einer Spaltsäure $C_{14}H_{14}O_{11}$ würde sich ein Triamid $C_{17}H_{23}O_8N_3$ mit 5,84% H ableiten.

$$[\alpha]_D^{20} = +48,7 \pm 3,0^{\circ} \text{ (Wasser, } c = 1,9, 20 \text{ Min. n. Aufl.)}$$

3. Hexamethyl-spaltsäure

Eine Trimethyl-spaltsäure von der spez. Drehung +37,7° (Wasser) und 23,52% Methoxygehalt wurde in wenig Aceton gelöst und in der Kälte mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung versetzt. Nach einer Stunde wurde das unverbrauchte Diazomethan mit den Lösungsmitteln abdestilliert und der zurückbleibende Syrup im Hochvakuum destilliert. Die Substanz geht praktisch vollständig bei 202–204° und 0,01 mm (Badtemp. 215–218°) über und bildet einen gelben, harten und nicht hygroskopischen Syrup.

Von einer Spaltsäure $C_{14}H_{14}O_{11}$ würde sich eine Hexamethyl-spaltsäure der Formel $C_{20}H_{26}O_{11}$ ableiten; die gefundenen Analysenwerte stimmen besser mit $C_{20}H_{24}O_{11}$ überein, was einer Spaltsäure-Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$ entspricht.

$C_{20}H_{26}O_{11}$ (442,4)	Ber. C 54,29	H 5,92	OCH ₃ 42,09
$C_{20}H_{24}O_{11}$ (440,4)	» » 54,54	» 5,49	» 42,28
	Gef. » 54,36	» 5,57	» 42,32

$$[\alpha]_D^{20} = +49,3 \pm 0,8^{\circ} \text{ (Methanol, } c = 2,3).$$

Aktiver Wasserstoff nach Zerewitinoff wurde in 3 Bestimmungen zu 0,079, 0,078 und 0,085% gefunden, wobei die Methan-Entwicklung ungewöhnlich langsam mit immer weiter abnehmender Geschwindigkeit erfolgte. Ablesung jeweils nach einer halben Stunde; Lösungsmittel Dioxan. 1 Aktiver Wasserstoff würde 0,229% entsprechen.

4. Titration der Trimethyl-spaltsäure

1,037 g Trimethyl-spaltsäure ($[\alpha] = +38,0^{\circ}$, OCH₃ = 23,61%) wurden mit 10,00 ccm 2n-NaOH versetzt und verschlossen 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde heiß zurücktitriert (Phenolphthalein), wobei 9,80 ccm n-HCl verbraucht wurden. Die Trimethyl-spaltsäure hatte somit 10,2 ccm n-NaOH verbraucht.

Wurde die zu Ende titrierte (farblose) Lösung auf dem Wasserbad weiter erwärmt, so trat wieder starke Rotfärbung auf, die beim Abkühlen nicht schwand. Nach Neutralisieren mit n-HCl und weiterem Erhitzen wiederholte sich dieser Vorgang viermal. So entstand ein Mehrverbrauch von insgesamt 2,25 (0,65+0,65+0,55+0,30+0,10) ccm HCl. Somit errechnet sich jetzt der Alkali-Verbrauch der Trimethyl-spaltsäure auf 7,95 ccm n-NaOH.

$C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3)	Ber. 4,00 COOH und 3,00 COOH
	Gef. 3,93 » » 3,06 »

¹⁷⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Ätherextraktion wurde die so behandelte Trimethyl-spaltsäure unverändert zurückgewonnen:

$$[\alpha] = +37,8^{\circ}, \text{OCH}_3 = 23,22\%.$$

5. Tetranatrium-salz der Trimethyl-spaltsäure

1,20 g Trimethyl-spaltsäure werden mit 15 ccm 2n-NaOH versetzt und 2 1/2 Stunden verschlossen auf dem Wasserbad erhitzt. Mit viel Methanol oder Äthanol wird ein farbloser, zäher Syrup ausgefällt, der auch durch öfteres Auskneten mit frischem Alkohol nicht fest wird. Unter Aceton läßt er sich jedoch zu einem feinen, weißen Pulver verreiben, das abgesaugt und mit Aceton gewaschen wird. Das Salz ist hygroskopisch und wird zur Analyse bei 100° i. V. über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 1,45 g.

$C_{17}H_{16}O_{12}Na_4$ (504,3)	Ber. C 40,49	H 3,20	OCH ₃ 18,47	Na 18,24
	Gef. » 40,43	» 3,40	» 18,21	» 18,13

1,0 g dieses Salzes wurde mit Salzsäure zerlegt und die Lösung im Apparat ausgeäthert. Dabei wurden 0,65 g unveränderte Trimethyl-spaltsäure ($[\alpha] = +38,3^{\circ}$, $\text{OCH}_3 = 23,61\%$) erhalten.

II. Oxydation der Trimethyl-spaltsäure mit Kaliumpermanganat

1. n-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lacton-trimethylester (entspr. IV)

4,0 g Trimethyl-spaltsäure werden in 60 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung in Kältemischung mit 40 ccm conc. Schwefelsäure versetzt. Unter weiterer Kühlung, wobei die Temperatur nicht über 0° ansteigen soll, werden im Verlaufe von etwa 10 Stunden insgesamt 220 ccm n-KMnO₄-Lösung (11 Äquivalente Sauerstoff) und weitere 60 ccm conc. Schwefelsäure zugegeben. Während des ganzen Vorgangs wird mechanisch gerührt. Völlige Entfärbung des Permanganats tritt erst beim Stehen über Nacht ein. Die hellgelbe Lösung wird nun 4 Tage lang im Schacherl-Apparat ausgeäthert. Zur Entfernung der in den Extrakt übergegangenenen Schwefelsäure wird dieser eingedampft, der Rückstand in 25 ccm Wasser gelöst und noch einmal 2 Tage lang mit Äther extrahiert. Nun wird dieser Extrakt mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten wird der Überschuß an Diazomethan mit dem Äther abdestilliert und der gelbe, syrupöse Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 150—154° (Bad 160—168°) und 0,02 mm geht 1 g eines gelben Syrups über, der 34,16% Methoxyl enthält und +73,8° (in Methanol) dreht¹⁸⁾. Bei nochmaliger Hochvakuum-Destillation geht die Substanz fast farblos über und kristallisiert beim Anreiben weitgehend durch. Durch Auflegen auf Ton und vorsichtiges Auftropfen von Benzol wird der anhaftende Syrup entfernt. So wurden 750 mg farbloser Kristalle erhalten, die sich gut aus heißem Wasser, aus Aceton/Wasser oder aus Benzol/Cyclohexan umkristallisieren lassen.

Der Triester bildet farblose Nadeln oder breitflächige, abgeschnittene Dreiecke, die bei 81—82° schmelzen und bei 150—153°/0,02 mm sieden. Er ist leicht

¹⁸⁾ Einen Syrup von gleichen Eigenschaften ($[\alpha] = +76,9^{\circ}$, $\text{OCH}_3 = 34,06\%$) erhielten wir, wenn wir freie Spaltsäure mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung bei 0° oxydierten und ebenso aufarbeiteten. Die Drehung von +76,9°, verglichen mit der Drehung des krystallisierten Triesters (+117,5°), läßt es möglich erscheinen, daß zwei Lactone mit verschiedener Ringweite entstehen, von denen bis jetzt nur das eine kristallisiert erhalten worden ist.

löslich in kaltem Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan und Pyridin; in der Hitze löst er sich in Wasser und Cyclohexan.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,3 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₁ H ₁₄ O ₈ (274,22)	Ber. C 48,18	H 5,15	OCH ₃ 33,98
	Gef. » 48,20	» 5,16	» 34,11

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff (in Dioxan) verlief negativ.

$$[\alpha]_D^{20} = +117,5 \pm 0,9^\circ \text{ (Methanol, } c = 2,2\text{)}.$$

Quantitative Verseifung des Triesters. 0,1338 g wurden mit 4 cem n-NaOH versetzt und 2 Stunden verschlossen auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wurde in der Wärme mit 21,0 cem n/10-H₂SO₄ (Phenolphthalein) zurücktitriert. Der Verbrauch von 19 cem n/10-NaOH entspricht 3,92 Carboxylgruppen.

Eine analoge Behandlung von 0,0665 g Triester mit n/10-NaOH zeigte nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad einen Verbrauch von 8,0 cem n/10-NaOH (3,3 —CO₂H), nach weiteren 3 Stunden einen Verbrauch von 9,2 cem NaOH (3,8 —CO₂H).

2. *n*-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lacton (IV)

Natriumsalz. 0,1337 g Triester wurden mit 4 cem 2n-NaOH verschlossen 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Substanz rasch in Lösung ging. Noch heiß wurde mit Methanol das Natriumsalz in quantitativer Ausbeute gefällt. Es wurde abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen, in wenig Wasser gelöst und noch einmal mit heißem Methanol gefällt. Weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₉ H ₈ O ₈ Na ₄ (338,12)	Ber. C 28,42	H 1,79	Na 27,21
	Gef. » 28,26	» 1,92	» 27,13

$$[\alpha]_D^{20} = -4,9 \pm 1^\circ \text{ (Wasser, } c = 1\text{)}.$$

Die Lösung des Tetra-natrium-salzes reagiert neutral und ergibt mit Lösungen von Bleiacetat, Bariumchlorid und Silbernitrat, nicht aber von Calciumchlorid oder Kupfersulfat, weiße, flockige Fällungen.

Säure. 0,900 g Natriumsalz wurden in überschüssiger In-HCl gelöst und im Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 0,55 g farblosen Syrups, der im Exsiccator bald in zu Rosetten vereinigten Nadelchen durchkristallisierte. Die Säure schmilzt unscharf bei 200—207° u. Zers. Sie ist hygroskopisch und löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Aceton und Essigester, schwerer in Eisessig und Äther.

Zur Analyse wurde bei 90° und 0,2 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₈ H ₈ O ₈ (232,14)	Ber. C 41,39	H 3,47
	Gef. » 41,31	» 3,51

$$[\alpha]_D^{20} = +104,9 \pm 0,7^\circ \text{ (Wasser, } c = 3, \text{ nach 15 Min.)}.$$

Die Drehung sank unter teilweiser Lacton-Öffnung sehr langsam; nach 3 Tagen betrug sie +97,1°, nach 5 Tagen +92,5°, nach 12 Tagen +86,6°, nach 14, 15 und 16 Tagen 85,9°.

Zur Prüfung auf Abspaltbarkeit von Carboxylgruppen wurde die Säure 1 Stunde mit conc. Schwefelsäure und 3 Stunden mit 50-proc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde keine Gasentwicklung und keine Verfärbung beobachtet und die Substanz unverändert wiedergewonnen. Ferner wurde die Säure in Methylanilin langsam auf 186° erhitzt; es trat keine CO₂-Entwicklung ein.

Nach Fearon und Mitchell¹⁹⁾ geben primäre und sekundäre Carbinole mit einer Bichromat enthaltenden Salpetersäure eine blau bis blau-violette Färbung, die bei tertiären Carbinolen ausbleibt. Unser Tetranatriumsalz reagierte positiv, während das Butanol-tetracarbonsäure-lacton keine Farbreaktion lieferte.

3. Butanoltetracarbonsäure-tetraamid und Butanoltetracarbonsäure-triamid-lacton

0,438 g Trimethylester wurden in 15 ccm bei -10° gesättigtem methanolischen Ammoniak gelöst. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur setzte Kristallisation ein, die sich aber nur sehr langsam vermehrte. Es wurde 4 Tage verschlossen bei Zimmertemperatur und 1 Tag im Eisschrank aufbewahrt. Die abgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden von der gelb gewordenen Lösung abgetrennt und mit Methanol und Äthanol gewaschen. Ausbeute 0,1 g. Zur Reinigung wurde aus 45-proc. Äthanol umkristallisiert.

Das Tetraamid bildet farblose, sechseckige Blättchen, die bei 211° (Zers.) schmelzen. Es löst sich in der Wärme leicht in Wasser oder wässrigem Alkohol, schwer in Alkohol, gar nicht in Äther.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{14}O_5N_4$ (246,22)	Ber. C 39,02	H 5,73	N 22,76
	Gef. » 39,22	» 5,62	» 22,65

Die gelbe, methanolische Mutterlauge des Tetraamids wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und anschließend etwas eingengt. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank wurde das rohe Kristallisat (0,1 g) abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen und aus 80-proc. Äthanol umkristallisiert. Das Triamid bildet weiße Nadeln, die bei 216° (Zers.) schmelzen. Es löst sich verhältnismäßig leicht in Wasser, schwer in Methanol und Äthanol.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{11}O_5N_3$ (229,19)	Ber. C 41,92	H 4,84	N 18,34
	Gef. » 41,97	» 4,75	» 18,37

III. Kalischmelze des Lactons (IV), der Iso-zitronensäure (X), der Tricarballoylsäure (XI) und der β -Oxybuttersäure

Butanol(1)-tetracarbonsäure-lacton. 1,01 g Trimethylester wurden unter geringem Erwärmen in einer Mischung von 5 g KOH und 5 ccm Wasser gelöst. Die Temperatur wurde dann in der ersten halben Stunde auf 100° , in der zweiten auf 180° und in der dritten auf $210-220^{\circ}$ gebracht. Als Reaktionsgefäß diente ein mit einem Uhrglas bedeckter Tiegel. Nach Erkalten wurde in wenig Wasser gelöst, mit 4n-Schwefelsäure angesäuert und im Schacherl-Apparat erschöpfend ausgeäthert. Im ätherischen Extrakt schieden sich noch während des Ausätherns feine, weiße Kristalle aus. Nach Abdampfen des Äthers wurde der stark nach Essigsäure riechende Rückstand in Aceton aufgenommen und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Die Lösungsmittel wurden bis 80° abdestilliert. Aus diesem Destillat wurde durch alkalische Verseifung und Überdestillieren der freigemachten Säure 0,095 g (etwa 43% d. Th.) Essigsäure durch Titration erfaßt. Der Rest der Methylierungsprodukte, ein gelbliches Öl, wurde bei 15 mm Druck weiterdestilliert. Bei einer Badtemperatur von $60-85^{\circ}$ gingen 0,3 g (= 70% d. Th.) Oxalsäure-dimethylester über; große, weiße

¹⁹⁾ The Analyst 57, 372 (1932).

Kristalle vom Schmp. 53° (OCH₃ gef. 52,52, ber. 52,56). Sodann ging bei einer Innentemperatur von 83—85° 0,35 g (= 65% d. Th.) Bernsteinsäure-dimethylester über.

C ₈ H ₁₀ O ₄ (146,14)	Ber. C 49,31	H 6,90	OCH ₃ 42,47
	Gef. » 49,26	» 6,90	» 42,32

Bernsteinsäure-diamid Schmp. 258°.

C ₄ H ₈ O ₂ N ₂ (116,12)	Ber. C 41,37	H 6,94	N 24,13
	Gef. » 41,59	» 6,64	» 24,20

Iso-zitronensäure. 1,70 g Iso-zitronensäure-lacton²⁰⁾ (Schmp. 162—163°) wurden in einer Lösung von 7,5 g KOH in 7,5 ccm Wasser gelöst. Erhitzungsdauer und Temperatur wie oben. Nach Erkalten wurde in wenig Wasser gelöst, mit 4n-Schwefelsäure angesäuert und im Apparat mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde bis zu einer Badtemperatur von 45° eingengt. Der Rückstand, der stechend nach Essigsäure roch, wurde dreimal mit je 50 ccm Wasser i. V. eingedampft. Die vereinigten Destillate verbrauchten bei der Titration 17 ccm n-NaOH, welche 1,02 g (= 87% d. Th.) Essigsäure entsprechen.

Der kristallisierte Rückstand der Vakuumdestillation wurde in 40 ccm warmem Wasser gelöst, mit ein paar Tropfen Eisessig, 2 ccm 20-proc. Natriumacetatlösung und in der Hitze mit Calciumchlorid-lösung versetzt. Dabei wurden 1,042 g (= 73% d. Th.) Calciumoxalat (+1H₂O) erhalten.

Tricarballysäure. 1,20 g Tricarballysäure (Schmp. 164°) wurden in einem Gemisch von 5 g KOH und 5 ccm Wasser wie oben angegeben, behandelt. Beim Aufarbeiten des ätherischen Extraktes blieb ein farbloser Syrup zurück, der nach Animpfen sofort kristallisierte. Nach Abpressen auf Ton und Trocknen wurden 90% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen. Oxalsäure trat nicht auf.

β-Oxybuttersäure. 2,0 g β-Oxybuttersäure (Sdp. 117—118°/0,5 mm) wurden in 7,5 g KOH+7,5 g Wasser ebenso erhitzt wie die vorigen Substanzen. Während des Erhitzens trat kein Geruch nach Acetaldehyd auf. Beim Aufarbeiten wurde der Äther-Extrakt bei einer Badtemperatur bis 45° eingedampft. Die zurückbleibende, stechend riechende Flüssigkeit, die keine Oxalsäure-reaktion zeigte, wurde mit Wasser i. V. überdestilliert. Das Destillat verbrauchte 35 ccm n-NaOH welche Menge 2,1 g (= 91% d. Th.) Essigsäure entspricht.

IV. Oxydationen mit alkalischer Permanganat-lösung

Butanol(1)-tetracarbonsäure-lacton. 0,200 g des Trimethylesters (Schmp. 81 bis 82°) wurden mit 5 ccm n-NaOH versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die dabei weitgehend eingengte Lösung wurde dann bei Raumtemperatur mit 10 ccm n-NaOH und 20 ccm (ber. 19,3 ccm) n-KMnO₄-Lösung versetzt. Nach 10-stündigem Stehen wurden nochmals 5 ccm n-NaOH zugefügt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde der Überschuß an Permanganat mit einigen Tropfen Methanol reduziert, vom Braunstein abfiltriert und dieser gut mit heißem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Eisessig angesäuert und in der Hitze mit Calciumchlorid-lösung in geringem Überschuß versetzt. Das ausgeschiedene Calciumoxalat wurde nach einigen Stunden abgesaugt, mit 10 ccm Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausbeute 0,274 g CaC₂O₄ · 1H₂O. Es wurde in verd. Schwefelsäure gelöst und verbrauchte 33,7 (ber. 33,81) ccm n/10-KMnO₄-lösung. Die gefundene Menge Oxalsäure entspricht 2,58 Molen (= 65% von 4 Molen).

Butanol(2)-tetracarbonsäure-lacton. 0,200 g Trimethylester¹¹⁾ ergaben unter genau den gleichen Bedingungen 0,034 g CaC₂O₄ · 1H₂O (= 0,32 Mole).

²⁰⁾ E. K. Nelson, Am. Soc. 52, 2928 (1930).

Iso-zitronensäure. 0,200 g Iso-zitronensäure-lacton²⁰⁾ wurden mit 25 ccm n-NaOH $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und nach Erkalten mit 23 ccm (ber. 22,8) n-KMnO₄-Lösung oxydiert. Ausbeute: 0,3903 g CaC₂O₄ · 1 H₂O (77% von 3 Molen).

Zitronensäure. 0,203 g Zitronensäure ergaben unter denselben Bedingungen 0,034 g CaC₂O₄ · 1 H₂O (= 0,24 Mole).

Äpfelsäure. 0,202 g Äpfelsäure wurden in 25 ccm n-NaOH gelöst und mit 20 ccm (ber. 19,8) n-KMnO₄-Lösung oxydiert. Es wurden 0,3745 g CaC₂O₄ · 1 H₂O (85% von 2 Molen) erhalten.

Oxalessigsäure. 0,503 g Oxalessigsäure-dimethylester (Schmp. 73°) wurden in 10 ccm n-NaOH gelöst und nach Zugabe von weiteren 10 ccm n-NaOH mit 55 ccm (ber. 51,8) n-KMnO₄-Lösung oxydiert. Die Ausbeute an Oxalat betrug 0,826 g (90% von 2 Molen).

Oxalsäure. 0,149 g Natrium-oxalat (E. Merck, p. A.) wurden in 22 ccm n-NaOH mit 10 ccm n-KMnO₄-Lösung versetzt und wie in den voranstehenden Versuchen behandelt. Die Ausbeute an Oxalat betrug 0,214 g (100% d. Th.).

V. Abbau des Trimethyl-spaltsäure-triamids nach Weermann

1,186 g Trimethyl-spaltsäure-triamid (3 mM) wurden mit einem Gemisch von 20 ccm Hypochlorit-Lösung (enthaltend 0,880 g NaOCl, ber. 0,670 g) und 10 ccm 2n-NaOH übergossen. Innerhalb $\frac{1}{2}$ Stunde trat bei häufigem Umschütteln völlige Lösung ein. Nun wurde noch 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt (zur Lacton-öffnung), darauf abgekühlt. Der Überschuß an Hypochlorit wurde mit wenig festem Natriumthiosulfat entfernt, dann wurde mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert. Zu dieser Lösung wurden 2 g Natriumacetat und 1,5 g Semicarbazid-chlorhydrat gegeben. Die klare Lösung trübte sich nach 2 Minuten unter Abscheidung von Hydrazodicarbonamid. Ausbeute 0,298 g (83% d. Th.), Schmp. (aus Wasser) 258°, Mischschmp. mit Vergleichspräparat 258°.

Über den Gehalt der Myrobalanen an Spaltsäure und die Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen

VI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von Walter Mayer

Die zur Konstitutionsaufklärung¹⁾ benötigten größeren Mengen an freier oder methylierter Spaltsäure, die nach den bisherigen Vorschriften^{2,3)} nur mühsam und verlustreich gewonnen werden konnten, veranlaßten die Suche nach einer ergiebigeren und leichteren Darstellungsweise. Der von uns früher beschrittene Weg der Hydrolyse von Methylochebulinsäure³⁾ lieferte eine Trimethyl-spaltsäure, deren spez. Drehung schwankende, aber immer zu

¹⁾ V. Mitteilung voranstehend.

²⁾ K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1728 (1920).

³⁾ O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, B. 80, 510 (1947).

niedrige Werte aufwies. Die Hauptkriterien für Reinheit und Einheitlichkeit bei diesen amorphen Substanzen sind aber ihre optischen Eigenschaften. Es scheint so, als ob die Spaltsäure beim alkalischen Ablösen aus dem Molekülverband der Methylochebulinsäure zum mindesten eine sterische Veränderung erleide.

Aus diesem Grunde wurde auf diese Darstellungsweise verzichtet. Zur Umgehung der verlustreichen und experimentell nicht ganz einfachen Gewinnung der Spaltsäure über ihr kristallisiertes Thalliumsalz wurde nach der Autolyse einer wäßrigen Lösung von Chebulinsäure eine Trennung der Spaltstücke durch folgende Extraktionsverfahren erreicht. Die Gallussäure wird durch kontinuierliches Ausäthern entzogen, wobei man, um Verluste an Spaltsäure zu vermeiden, die Lösung nicht zu konzentriert einsetzen darf. Diese wird anschließend mit Natriumhydrogencarbonat auf $p_{\text{H}} 6$ gebracht und im Schacherl-Apparat mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt enthält die Digalloylglucose, die so in guter Ausbeute erhalten wird. Die wäßrige Lösung wird dann angesäuert und erneut mit Essigester extrahiert. Dieser Extrakt enthält nun die gesamte Spaltsäure neben wenig dunkelgefärbten Kondensationsprodukten und geringen Mengen der unvermeidlichen Gallussäure, welche vermutlich sekundär aus einer nachfolgenden allmählichen Hydrolyse der Digalloylglucose entstanden ist.

Zur Reinigung wird mit Diazomethan methyliert und — ohne die Hexamethylspaltsäure zu isolieren — gleich verseift. Der wäßrigen Lösung werden durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform alle färbenden Bestandteile und die mitgeführte Trimethylgallussäure entzogen. Nun gewinnt man durch Extraktion mit Äther die Trimethylspaltsäure, die in allen Eigenschaften mit der über das kristallisierte Thalliumsalz dargestellten Trimethylspaltsäure³⁾ übereinstimmt.

Aus der Diskrepanz zwischen dem Gesamtgerbstoffgehalt der Myrobalanen, der zu 46% gefunden worden ist⁴⁾, und der höchstens isolierbaren Menge von 11–12% Chebulinsäure war zu vermuten, daß noch weitere, vielleicht Spaltsäure tragende Gerbstoffe im wäßrigen Extrakt der Myrobalanen vorlagen. Die dann von O. Th. Schmidt und W. Nieswandt⁵⁾ darin aufgefundene Chebulagsäure, welche ebenfalls Spaltsäure enthält, regte zu dem Versuch an, Myrobalanen-Extrakte ohne Isolierung kristallisierter Gerbstoffe einer entsprechenden Autolyse zu unterwerfen und nach Abtrennung der ausgeschiedenen Ellagsäure das oben beschriebene Extraktionsverfahren zur Trennung der Spaltstücke anzuwenden.

⁴⁾ W. Nieswandt, Dissertation Heidelberg 1948.

⁵⁾ A. 568, 165 (1950).

Dabei wurde ebenfalls Spaltsäure erhalten, die auf dieselbe Weise in Trimethyl-spaltsäure überführt und gereinigt wurde. 100 g Myrobalanenmehl liefern so über 10 g reine Trimethyl-spaltsäure. Abgesehen von geringerem Arbeits- und Zeitaufwand stellt diese Menge eine rund 10-fache Verbesserung der Ausbeute dar gegenüber der früheren Darstellungsweise über das Thallium-salz.

Diese Ergebnisse erlauben des weiteren eine interessante Feststellung. Aus 100 g Myrobalanen konnten bisher insgesamt 14 g Chebulin- und Chebulagsäure gewonnen werden. Diese Menge entspricht einem theoretischen Betrag von 5,8 g Trimethyl-spaltsäure. Da nach dem eben beschriebenen Verfahren statt dessen aber über 10 g Trimethyl-spaltsäure erhalten werden, ist damit zu rechnen, daß eine weitaus größere Menge an Spaltsäure enthaltenden Gerbstoffen in den Myrobalanen enthalten sein muß, die sich der Isolierung bisher entzog.

I. Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus kristallisierter Chebulinsäure nach dem Extraktionsverfahren

25 g reine, kristallwasserfreie Chebulinsäure werden in 1 l Wasser gelöst und 24 Stunden am Rückfluß in gelindem Sieden gehalten, wobei die Lösung klar und hell bleibt. Anschließend wird i. V. auf etwa 100 ccm eingengt und im Schacherl-Apparat 6 Stunden ausgeäthert. Der ätherische Extrakt liefert beim Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus wenig Wasser 4,1 g Gallussäure, das sind 93% eines Mols. Die ziemlich dunkel gewordene wäßrige Extraktionslösung wird mit annähernd 4,5 g Natrium-hydrogen-carbonat auf p_{H} 6 gebracht und darauf ebenfalls im Schacherl-Apparat 6 Stunden mit Essigester ausgezogen. Der Extrakt wird eingedampft, der zurückbleibende hellgelbe Syrup in wenig Wasser gelöst. Über Nacht kristallisieren 8,5 g reine Digalloyl-glucose aus (67,5% d. Th.). Die Extraktionslösung wird nun mit ungefähr 35 ccm 2n-Schwefelsäure bis p_{H} 2 angesäuert und im gleichen Apparat 6 Stunden mit Essigester extrahiert. Nach Einengen des tiefbraunen Extraktes bleibt ein zäher, dunkler Syrup, der in Wasser gelöst nach kurzer Zeit unter Aufhellung einen braunen Niederschlag absetzt. Filtriert und eingedampft resultiert ein hellbrauner Syrup, der im wesentlichen aus Spaltsäure besteht.

Zur weiteren Reinigung wird in 100 ccm Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wird von einer geringen, dunklen Ausflockung filtriert und der Äther weggedampft. Zur Verseifung der Estergruppen wird nun 30 Minuten mit 50 ccm 2n-Natronlauge auf dem Wasserbad erhitzt, wobei das Methanol zum Schluß i. V. abdestilliert wird. Nach Ansäuern mit 53 ccm 2n-Schwefelsäure wird 4 Stunden in einem Perforator für schwere Lösungsmittel mit Chloroform extrahiert, wodurch alle dunklen Kondensationsprodukte und geringe Mengen von Trimethyl-gallussäure entfernt werden. Die dabei fast farblos gewordene, wäßrige Lösung liefert bei der anschließenden Extraktion mit Äther 9,4 g praktisch ungefärbte, reine Trimethyl-spaltsäure (90% d. Th.).

Zur Analyse wird mit Wasser mehrere Male zur Trockene gedampft, dann bei 56° und 0,3 mm über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$ (398,3)	Ber. OCH_3 23,39	COOH 3,0
	Gef. » 23,22	» 2,97

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37,4 \pm 0,6^\circ$ (Wasser, $c = 3,4$).

Zur weiteren Identifizierung wurde mit Diazomethan in Hexamethyl-spaltsäure übergeführt. Diese Substanz stimmte ebenfalls in allen Eigenschaften mit der früher beschriebenen³⁾ Hexamethyl-spaltsäure überein.

$C_{20}H_{24}O_{11}$ (440,4)	Ber. C 54,54	H 5,49	OCH ₃ 42,28
	Gef. » 54,36	» 5,57	» 42,32

$$[\alpha]_D^{20} = +49,3 \pm 0,8^\circ \text{ (Methanol, } c = 2,3\text{)}.$$

II. Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen-Extrakt nach dem Extraktions- verfahren

120 g Myrobalanenmehl (mit 10% Feuchtigkeitsgehalt) werden mit 2 $\frac{1}{4}$ l Wasser/Aceton (1:1) innerhalb von 4 Stunden perkoliert. Das Perkolat wird durch Destillation weitgehend von Aceton befreit, wodurch sich das Volumen der Lösung auf ungefähr einen Liter verkleinert. Diese Lösung wird nun 24 Stunden am Rückfluß in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen werden 5—6 g rohe, braungefärbte Ellagsäure abfiltriert. Das Filtrat wird i. V. auf ungefähr 300 cm eingengt und dann 12 Stunden mit Äther extrahiert. Der Extrakt ergibt beim Eindampfen 13—17 g eines gelben Syrups, aus dem durch Kristallisation 2—6 g Gallussäure gewonnen werden können. Die Extraktionslösung wird nun i. V. auf etwa 150 cm eingedampft und mit etwa 7,5 g Natriumhydrogen-carbonat auf p_H 6 gebracht. In einem Schacherl-Apparat wird nun 10 Stunden mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels resultieren 5—7,5 g eines orange-roten Syrups, der bei Kristallisationsversuchen nur geringe Mengen Digalloyl-glucose liefert. Die wäßrige Extraktionslösung wird darauf mit 2n-Schwefelsäure auf p_H 2 gebracht und im Apparat erschöpfend mit Essigester extrahiert. Der Extrakt hinterläßt nach dem Eindampfen 25 g eines rotbraunen Syrups, der die Spaltsäure enthält.

Zur Reinigung wird in 100 cm Methanol aufgenommen und mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Nach 2-stündigem Stehen wird von einem hellgelben, kristallisierten Niederschlag (1,5 g) abfiltriert, der sich als Tetramethyl-ellagsäure⁶⁾ erweist. Diese Substanz kann durch Lösen in heißer, verd. Natronlauge und Ansäuern mit verd. Schwefelsäure gereinigt und in längeren Kristallnadelchen erhalten werden (OCH₃ ber. 34,65, gef. 34,37). Das Filtrat wird durch Destillieren vom Äther befreit und dann langsam mit 60 cm 2n-Natronlauge versetzt, wobei von selbst Erwärmung und klare Lösung eintritt. Nach 48-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird i. V. vom Methanol befreit und mit 63 cm 2n-Schwefelsäure angesäuert. Dabei fallen 2—3 g eines fast schwarzen Öls aus, das verworfen wird. Durch anschließende kontinuierliche Extraktion mit Chloroform werden weitere stark färbende Stoffe und ungefähr 3 g Trimethyl-gallussäure entfernt. Die wäßrige, hellgelbe Lösung wird darauf mit Äther extrahiert und liefert so 14 g eines blaßgelben, glasigen Syrups, der sich in Wasser zuerst klar löst, beim Erwärmen aber nochmals eine kleine Menge Tetramethyl-ellagsäure abscheidet. Zur besseren Filtration und weiteren Reinigung wird mit etwas Tierkohle erhitzt, filtriert und wiederum im Apparat ausgeäthert. Der Extrakt hinterläßt nach dem restlosen Vertreiben des Lösungsmittels 13 g fast farbloser Trimethyl-spaltsäure, die ebenfalls in ihrem chemischen und physikalischen Verhalten identisch ist mit der über das Thalliumsalz dargestellten Trimethyl-spaltsäure.

Zur Analyse wird bei 56° und 0,3 mm über P₂O₅ getrocknet.

$C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3)	Ber. OCH ₃ 23,39	COOH 3,00
	Gef. » 23,46	» 3,00

$$[\alpha]_D^{20} = +37,8 \pm 0,8^\circ \text{ (Wasser, } c = 2,5\text{)}.$$

⁶⁾ J. Herzig und J. Pollak, M. 29, 267 (1908).

Die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure

VII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von Otto Th. Schmidt, Siegfried Berg²⁾ und Hans Helmut Baer³⁾

Chebulinsäure zerfällt, wie K. Freudenberg gezeigt hat⁴⁾, bei 24-stündigem Kochen mit Wasser in 1 Mol Gallussäure, 1 Mol Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ und einen „Spaltgerbstoff“ $C_{20}H_{20}O_{14}$. Diese schön kristallisierende Verbindung ist eine Digalloyl-glucose, deren Enneaacetyl-Verbindung^{4b)} und Tannase-Spaltung^{4c)} beschrieben worden sind. In seinem Buch „Tannin, Cellulose, Lignin“⁵⁾ hat Freudenberg zwar eine mögliche Strukturformel der Chebulinsäure entworfen, doch wurden zur Aufklärung der Konstitution der Digalloyl-glucose keine Versuche unternommen. Dieser Aufgabe haben wir uns unterzogen. In der vorliegenden Abhandlung wird die Konstitutionsaufklärung beschrieben, wie sie an der natürlichen Verbindung durchgeführt worden ist, in der nachstehenden Mitteilung die Synthese.

In unserer Digalloyl-glucose ist keine Gallussäure in 1-Stellung des Zuckers gebunden. Man kann den Gerbstoff glykosidieren, ohne daß Gallussäure abgespalten wird. Die Glykosidierung haben wir auf verschiedene Weise durchgeführt. Zunächst wurde das Enneaacetat mit Bromwasserstoff-Eisessig in den Acetobromgerbstoff umgewandelt und dieser mit Methanol und Silberoxyd in Oktaacetyl-digalloyl- β -methyl-glucosid übergeführt. Die Verbindung hat pyranoide Struktur: Alkalische Hydrolyse führt unter Abspaltung aller Gallus- und Essigsäure zu β -Methyl-glucopyranosid.

Bei der direkten Glykosidierung der Digalloyl-glucose mit alkoholischen Chlorwasserstoffsäuren erhielten wir die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Glucoside. Wir haben ihnen entsprechend den Erfahrungen der Zuckerchemie die pyranoide Struktur zuerteilt, wenn in der Hitze, und die furanoide, wenn in der Kälte glykosidiert worden war.

I.	Digalloyl- β -methyl-glucopyranosid,	Schmp. 151—152°,	$[\alpha] = -65,5^\circ$
II.	» $\alpha(?)$ » » » »	» 135—136°,	» = +28,8°
III.	» $\alpha + \beta$ » » furanosid, amorph		
IV.	» β -äthyl- » furanosid,	Schmp. 203—204°,	$[\alpha] = -46,5^\circ$
V.	» $\alpha(?)$ » » » »	172°,	» = +7°
VI.	» $\beta(?)$ » » pyranosid,	» 183—185°,	» = -18,5°

¹⁾ VI. Mitteilung voranstehend.

²⁾ Dissertation S. Berg, Heidelberg 1950.

³⁾ Diplomarbeit H. H. Baer, Heidelberg 1950.

⁴⁾ a) K. Freudenberg, B. 52, 1238 (1919); b) K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1728 (1920); c) K. Freudenberg und Th. Frank, A. 452, 303 (1927).

⁵⁾ Berlin 1933, S. 33.

Bei Verbindung I wurde die pyranoidische Struktur bestätigt durch alkalische Hydrolyse, die zu β -Methyl-gluco-pyranosid führte. Ebenso wurde Verbindung IV hydrolysiert und das erwartete β -Äthyl-gluco-furanosid erhalten. Die Kristallisation dieser von Haworth beschriebenen Verbindung⁶⁾ machte uns — auch bei einem synthetisch dargestellten Vergleichspräparat — Schwierigkeiten. Deshalb haben wir sie in den schön kristallisierenden Tetra-p-azobenzol-carbonsäure-ester übergeführt, der sich zur Identifizierung vorzüglich eignet. — Die Verbindungen II und V der Tabelle sind aus den Mutterlauge der schwerer löslichen Isomeren I und IV erhalten worden. Obgleich sie bis zur Konstanz der physikalischen Daten umkristallisiert worden sind, sind wir nicht ganz sicher, daß sie reine α -Formen darstellen. Der gleiche Vorbehalt gilt für Verbindung VI, die als einziges kristallisiertes Äthyl-pyranosid isoliert worden ist, und bei dem die vergleichsweise geringe negative Drehung Zweifel aufkommen läßt, ob tatsächlich die reine β -Form vorliegt. Insgesamt zeigen diese Glykoside, daß die Hydroxylgruppen 1, 4 und 5 nicht mit Gallussäure besetzt sein können.

Aus Versuchen von W. Richter⁷⁾, der methylierte Chebulinsäure hydrolysierte und nur Trimethyl-gallussäure (keine Dimethyl-gallussäure) erhielt, kann man schließen, daß die beiden Gallussäuren der Digalloyl-glucose getrennt (nicht etwa als m-Digallussäure) an den Zucker gebunden sind. Dies wird bestätigt durch das Verhalten von V und VI, die mit Diazomethan methyliert wurden (vgl. unten) und glatt 6 Methyle aufnahmen.

Somit bleibt noch zu entscheiden zwischen 3 möglichen Konstitutionen, nämlich einer 2,3-, einer 2,6- und einer 3,6-Digalloyl-glucose. Unsere Versuche, durch Osazonbildung eine Klärung herbeizuführen, verliefen widerspruchsvoll. Mit Phenylhydrazin erhielten wir kein definiertes Reaktionsprodukt. p-Nitro-phenylhydrazin lieferte ein rotes, amorphes Präparat, dessen Analysen auf ein p-Nitro-phenyl-osazon der Digalloyl-glucose stimmen. p-Brom-phenylhydrazin indes führte zu einem kristallisierten Osazon einer Monogalloyl-glucose. Es wäre unrichtig, aus dieser Verbindung zu schließen, daß eine Gallussäure in 2-Stellung gebunden gewesen sein müßte, um von dem Hydrazin verdrängt zu werden. E. Fischer und M. Bergmann⁸⁾ erhielten nämlich beim Umsatz von synthetischer 3-Galloyl-glucose mit Phenylhydrazin — unter Abspaltung der Gallussäure aus 3-Stellung — gewöhnliches Glucose-phenyl-osazon. Es hat sich später gezeigt (vgl. die

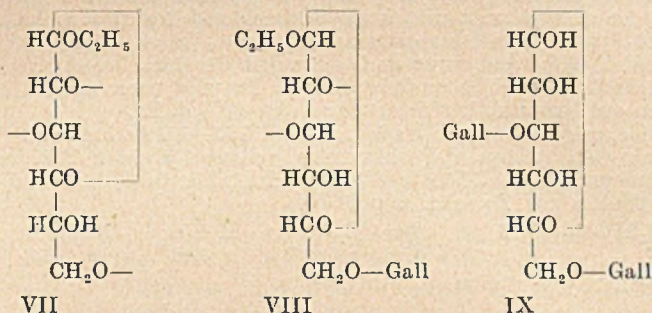
⁶⁾ W. N. Haworth und C. R. Porter, Chem. Soc. 1929, 2796.

⁷⁾ Dissertation Erlangen 1911; C. 1913, I, 1820.

⁸⁾ B. 51, 313 (1918).

nachstehende Abhandlung), daß unser kristallisiertes Osazon 6-Galloyl-glucose-p-brom-phenyl-osazon ist.

Die Entscheidung zwischen den 3 möglichen Konstitutionen brachte das Studium der Glykospaltung. Digalloyl- α -äthyl-glucopyranosid (Verb. V, Formel VII) wurde mit Diazomethan zum Hexamethyläther methyliert, dann mit NaJO_4 behandelt. Da die



Verbindung weder Perjodat verbraucht, noch Formaldehyd abspaltet, muß eine Gallussäure in 6-Stellung, die andere in 2- oder 3-Stellung stehen. Schließlich wurde auch Digalloyl- β -äthyl-glucopyranosid (VI, Formel VIII) mit Diazomethan methyliert und der Hexamethyläther mit Natriumperjodat geprüft. Da auch diese Verbindung keine Glykospaltung erleidet, muß die zweite Gallussäure in 3-Stellung gebunden sein. Somit ergibt sich Formel IX als Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure.

Beschreibung der Versuche

I. Abbau über den Aceto-brom-gerbstoff (S. Berg)

a) Di-(triacetyl-galloyl)-diacetyl-1-brom-glucose

6,9 g Di(triacetyl-galloyl)-triacetyl-glucose^{4b)} werden bei 0° mit 25 ccm Bromwasserstoff-Eisessig übergossen und durch Umschütteln in Lösung gebracht. Diese bleibt unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und wird sodann in 600 ccm Eiswasser eingerührt. Nach einer Stunde Stehens bei 0° wird abgesaugt, gründlich mit Eiswasser gewaschen, erst im Vakuumexsiccator, dann bei 64° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die Verbindung ist rein weiß und unendlich kristallin. Sie kann aus Methanol/Wasser umgefällt werden. Bei längerem Aufbewahren zersetzt sie sich.

Der Aceto-brom-gerbstoff ist hygroskopisch, beginnt bei 108—110° zu erweichen und zersetzt sich bei 136°^{*)} unter Schwarzfärbung. Er löst sich in Methanol, Chloroform und Essigester; in Benzol ist er in der Hitze schwer löslich, in Wasser und Ligroin unlöslich. Ausbeute 5,8 g (81% d. Th.).

$\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_{21}\text{Br}$ (883,6)	Bor. C 48,93	H 3,99	Br 9,04
	Gef. » 48,44	» 4,21	» 8,78

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101,8 \pm 2^{\circ} \text{ (Methanol, } c = 1 \text{).}^{\dagger}$$

^{*)} Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

b) *Di-(triacetyl-galloyl)-diacetyl- β -methyl-glucosid*

5,8 g Aceto-brom-gerbstoff werden in 200 ccm abs. Methanol mit 6 g Silbercarbonat 6 Stunden geschüttelt. Darauf wird über Talkum abgesaugt, mit warmem Methanol nachgewaschen und i. V. zur Trockene gedampft. Der Rückstand, der eine schwache Eisenchlorid-Reaktion zeigt, wird mit 25 ccm Essigsäureanhydrid/Pyridin (2:3) nachacetyliert (Raumtemperatur, 20 Stunden). Beim Einrühren in Eiswasser erhält man ein intensiv rosa gefärbtes Produkt, das nach 30 Minuten abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Das rohe Präparat (5,6 g) ist amorph und gibt keine Eisenchlorid-Reaktion mehr. Es wird im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Die rote Verunreinigung bleibt ungelöst, während das Glucosid, wenn auch schwer, in den ätherischen Extrakt geht und dort schon fast farblos auskristallisiert. Es wird noch zweimal aus Äthanol (50 ccm auf 1 g) umkristallisiert. Ausbeute 30% d. Th.

Weiß, seidenglänzende Nadeln, die bei 155—156° schmelzen. Es ist löslich in Essigester, Aceton und Chloroform, schwer löslich in Methanol, Äthanol, Propanol und Butanol. In Äther löst es sich auch in der Wärme recht schwer und ist in Wasser und Petroläther unlöslich.

$C_{37}H_{38}O_{22}$ (834,7)	Ber. C 53,20	H 4,58	OCH ₃ 3,71
	Gef. » 52,81	» 4,61	» 3,94

$$[\alpha]_D^{20} = +21,8 \pm 1^\circ \text{ (Aceton, } c = 1,5\text{)}.$$

c) *Verseifung zu β -Methyl-gluco-pyranosid*

In einem Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, werden 200 ccm 2n-Natronlauge im sauerstoff-freien Stickstoff-Strom ausgekocht. Unter dauerndem Durchleiten von Stickstoff wird sodann eine Aufschlammung von 3,225 g der vorigen Verbindung in warmem, ausgekochtem Wasser zugefügt, der Rest des Glucosids mit Methanol nachgespült. Nun wird — immer unter Einleiten von Stickstoff — 90 Minuten gekocht. Die Substanz geht rasch in Lösung; diese ist hell bräunlich und bleibt klar. Darauf wird auf 0° abgekühlt und mit 180,7 ccm 2n-Salzsäure neutralisiert. Diese Menge entspricht zusammen mit den 10 Molen abgespaltener organischer Säuren genau den eingesetzten 200 ccm Lauge. Die Lösung hat jetzt p_H 6 und wird i. V. auf 80—90 ccm eingeeengt, wobei sie sich dunkel färbt. Um eine Hydrolyse des β -Methyl-glucosids während der Freilegung und Entfernung der Gallus- und Essig-säure zu vermeiden, wird diese Operation mit besonderer Vorsicht durchgeführt. Die Reaktionslösung wird in einen Schacherl-Apparat gefüllt und dauernd mit Eis gekühlt. Während der anschließenden, 9-stündigen Extraktion mit Äther gibt man die erforderlichen Mengen 2n-Salzsäure (19,3 ccm) in 3 Portionen in 3-stündigem Abstand zu. Am Ende der Extraktion ist die wäßrige Lösung hellgelb und schwach sauer. Sie wird sofort mit einigen Tropfen n/10-Natronlauge neutralisiert und, da die Eisenchlorid-Reaktion noch schwach positiv ist, durch eine 1 cm hohe Schicht Aluminiumoxyd gesaugt, eine Maßnahme, die unter Umständen wiederholt werden muß. Die hell weingelbe Lösung wird auf 100 ccm gebracht und polarimetriert. Sie muß, wenn der Versuch quantitativ verlaufen ist, 0,7487 g β -Methyl-glucosid enthalten.

$$[\alpha]_D^{20} = (-0,49^\circ \cdot 100) : (2 \cdot 0,7487) = -32,7 \pm 1^\circ.$$

Die Messung zeigt, daß dies der Fall ist und daß β -Methyl-gluco-pyranosid vorliegt, dessen Drehung nach C. N. Riiber¹⁰⁾ —31,85° beträgt. Die Lösung, die neben dem Glucosid noch organische Ionen enthält, wurde i. V. zur Trockene eingedampft. Aus dem gut getrockneten Rückstand wurden mit Essigester 0,55 g reines β -Methyl-gluco-pyranosid vom Schmp. 105° (auch Mischschmp.) und der spez. Drehung —31,4° isoliert.

¹⁰⁾ B. 57, 1797 (1924).

II. Digalloyl- α (?) - und β -methyl-gluco-pyranosid (II u. I) (S. Berg)

9,4 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden in 250 ccm abs. Methanol, das 0,23% Chlorwasserstoff enthält, 110 Minuten unter Vermeidung von Feuchtigkeit gekocht. Die beste Säure-konzentration und Erhitzungsdauer waren durch messende Vorversuche ermittelt worden. Nach Erkalten wurde mit Silbercarbonat (3 g) neutralisiert, über Talkum filtriert und i. V. zur Trockene gedampft. Der Rückstand wurde in 50 ccm heißem Wasser gelöst. Bei längerem Stehen in der Kälte schieden sich 4,4 g kristallisierte Substanz aus. Die Mutterlauge hiervon wurde i. V. eingeengt und ergab 3,4 g eines amorphen Produkts, das zwar ebenfalls den erwarteten Methoxylgehalt (ber. 6,26, gef. 6,61) aufwies, aber nicht mehr kristallisierte.

Der kristallisierte Anteil (4,4 g) wurde in 27 ccm heißem Äthanol gelöst, mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und 48 Stunden bei 0° aufbewahrt. Die dabei in Prismen ausgeschiedene Verbindung (1,9 g) ist schon weitgehend reine β -Form ($[\alpha] = -60$ bis -64°), die sich durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (1:3) völlig reinigen läßt. Die Mutterlauge des ersten Kristallisats gibt beim weiteren Verdünnen mit Wasser Kristallisate, die aus Prismen und Nadeln bestehen und ein Gemisch beider Isomere darstellen.

Der Versuch, die beiden stereomeren Formen mit Hilfe von Kaliumacetat zu trennen¹¹⁾, führte zwar nicht zu einer schwer löslichen Kaliumacetat-Doppelverbindung, doch wurde hierbei eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation erzielt. 3,2 g kristallisiertes Glucosid-Gemisch wurden in 30 ccm abs. Äthanol gelöst und eine Lösung von 0,630 g Kaliumacetat in 5 ccm abs. Äthanol hinzugefügt. Rasch trat eine geringe, schmutzig-weiße Fällung ein, die nach einigem Stehen abfiltriert wurde. Wurde nun das Filtrat mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und 48 Stunden aufbewahrt, so schied sich das β -Glucosid in Gestalt derber Prismen (Klötze) von der Drehung -61° aus. Da aus der Mutterlauge der β -Form durch weiteren Zusatz von Wasser keine Abscheidung mehr erfolgte, wurde sie i. V. zur Trockene verdampft. Der Rückstand, in Wasser aufgenommen, schied feine Nadeln ab, deren Drehung, auch nach Umkristallisieren aus Wasser, $+28,8^\circ$ betrug.

Das Digalloyl- β -methyl-gluco-pyranosid bildet sehr schwach gelbe Prismen, die in kaltem Wasser sehr schwer, in Methanol, Äthanol und heißem Wasser leicht löslich sind. Es enthält 6 Mole Kristallwasser. Wasserfrei schmilzt es bei $151-152^\circ$. Zur Analyse und Drehung wurde bei 78° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_{14} \cdot 6 H_2O$ (606,5)	Ber. H_2O 17,82	Gef. H_2O 17,10
$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4)	Ber. C 50,70	H 4,43 OCH ₃ 6,26
	Gef. » 50,75	» 4,74 » 6,42

$$[\alpha]_D^{20} = -65,5 \pm 1^\circ \text{ (abs. Methanol, } c = 2,3 \text{).}$$

Die alkalische Vorseifung, durchgeführt wie unter I c beschrieben, führte zu β -Methyl-gluco-pyranosid.

Das Digalloyl- α (?) -methyl-gluco-pyranosid kristallisiert in feinen weißen Nadeln, die wasserfrei bei $135-136^\circ$ schmelzen und sowohl in Wasser wie in Äthanol leichter löslich sind als die β -Form.

$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4)	Ber. OCH ₃ 6,26	Gef. OCH ₃ 6,08
$[\alpha]_D^{20} = +28,8 \pm 3^\circ$ (abs. Methanol, $c = 0,8$).		

¹¹⁾ A. J. Watters, R. C. Hockett und C. S. Hudson, Am. Soc. 56, 2199 (1934); R. C. Hockett, F. P. Phelps und C. S. Hudson, Am. Soc. 61, 1658 (1939); vgl. auch O. Th. Schmidt, W. Mayer und A. Distelmaier, A. 555, 36 (1943).

III. Digalloyl- α - + β -methyl-gluco-furanosid (III) (S. Berg)

Die Acetalisierung der Digalloyl-glucose mit methanolischer Chlorwasserstoffsäure bei 20° verläuft sehr ähnlich wie die des Hamameli-tannins¹²⁾ und wurde wie dort polarimetrisch verfolgt. Bei Verwendung von 1,88-proc. methanolischer Säure ist sie nach 20 Stunden, bei 0,5-proc. nach 52 Stunden und bei 0,24-proc. nach 7 Tagen beendet.

8,7 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden mit 200 cem 0,24-proc. methanolischer Chlorwasserstoffsäure 7 Tage bei 20° aufbewahrt. Die spez. Drehung blieb nach dieser Zeit bei $-17,0^\circ$ konstant. Darauf wurde die Chlorwasserstoffsäure mit Silbercarbonat (2,5 g) entfernt, die Lösung über Talkum abgesaugt und i. V. zur Trockene eingedampft. Der hellgelbe, glasige Rückstand wurde in trockenem Aceton gelöst, filtriert und wieder zur Trockene gebracht. Es gelang nicht, das Furanosid zur Kristallisation zu bringen. Es löst sich in Wasser, Aceton, Methanol, Äthanol, Butanol und Dioxan ziemlich leicht, in Äther und Essigester sehr schwer. Zur Analyse wurde bei 56° und 12 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4) Ber. OCH_3 6,26 Gef. OCH_3 6,47.

$[\alpha]_D^{20} = +8,5 \pm 1^\circ$ (abs. Äthanol, $c = 2$); $[\alpha]_D^{20} = +1,7 \pm 0,4^\circ$ (Wasser, $c = 2,4$).

IV. Digalloyl- α (?)- und - β -äthyl-gluco-furanosid (V u. IV) (H. H. Baer)

a) *Darstellung.* 7,7 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden in 200 cem 0,25-proc. äthanolischer Chlorwasserstoffsäure 4 Tage bei 20° aufbewahrt. Der Abfall der spez. Drehung war nach dieser Zeit bei $-21,8^\circ$ beendet. Nun wurde die schwach hellgelbe Lösung mit Silbercarbonat (2,5 g) neutralisiert, über Talkum filtriert und i. V. zur Trockene gebracht. Der amorphe Rückstand löste sich bis auf einen kleinen Rest, von dem abfiltriert wurde, noch leicht in wenig heißem Essigester. Diese Lösung wurde wieder i. V. zur Trockene gedampft. Die nunmehr fast weiße Substanz wurde erneut in heißem Essigester, wovon jetzt aber das Dreifache der ersten Menge benötigt wurde, aufgelöst. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur entstand eine amorphe Abscheidung, die isoliert wurde. Aus der Mutterlauge wurde nach Einengen auf ein Drittel noch eine weitere Menge der amorphen Substanz erhalten. Diese löste sich in kaltem Wasser zunächst leicht, kristallisierte aber dann spontan aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Wasser änderte sich die Drehung nicht mehr. Ausbeute 4,2 g.

Das Digalloyl- β -äthyl-gluco-furanosid bildet schöne, farblose Kristalle, quadratische Blättchen bis lange Prismen. Es löst sich leicht in Äthanol, Aceton, Butanol und heißem Wasser, schwerer in Essigester, schwer in Äther und kaltem Wasser und ist unlöslich in Benzol, Chloroform und Petroläther. Es enthält 6 Mole Kristallwasser, die teilweise im Exsiccator, vollständig bei 100° und 1 mm über P_2O_5 abgegeben werden. Die wasserhaltige Substanz sintert bei 61—64°, die wasserfreie schmilzt bei 203—204° und ist hygroscopisch.

$C_{22}H_{24}O_{14} \cdot 6 H_2O$ (620,5) Ber. H_2O 17,42 Gef. H_2O 17,55

$C_{22}H_{24}O_{14}$ (512,4) Ber. C 51,56 H 4,72 OC_2H_5 8,79
Gef. » 51,30 » 4,85 » 8,74

$[\alpha]_D^{20} = -46,5 \pm 1^\circ$ (abs. Äthanol, $c = 1$, wasserfreie Substanz).

¹²⁾ O. Th. Schmidt, A. 476, 250 (1929).

Die Essigester-Mutterlauge der β -Verbindung wurde völlig eingedunstet und der zurückbleibende Syrup in der gerade ausreichenden Menge heißen Wassers aufgenommen. Beim Erkalten kristallisierte die α -Form (1,1 g) aus. Sie wurde dreimal aus Wasser umkristallisiert und war dann drehungs-konstant.

Das Digalloyl- α -(?)-äthyl-gluco-furanosid bildet lange, weiße Nadeln, die sich leicht in Aceton, Äthanol, warmem Essigester und heißem Wasser lösen. Es ist in kaltem Wasser nur wenig löslich, in Äther, Benzol und Chloroform unlöslich. Lufttrocken sintert es bei 140° , wasserfrei schmilzt es bei 172° . Zur Analyse und Drehung wurde bei 110° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die getrocknete Substanz ist hygroskopisch.

$C_{22}H_{24}O_{14}$ (512,4)	Bor. C 51,56	H 4,72	OC_2H_5 8,79
	Gef. » 51,44	» 4,82	» 8,75

$$[\alpha]_D^{20} = +7 \pm 1,5^\circ \text{ (abs. Alkohol, } c = 0,6 \text{).}$$

In der wäßrigen Mutterlauge befanden sich noch 2 g Substanz ($OC_2H_5 = 7,28$), die nicht mehr kristallisierten.

b) Die alkalische Hydrolyse des Digalloyl- β -äthyl-gluco-furanosids wurde ebenso durchgeführt, wie es im Abschnitt I c beschrieben ist. 3,422 g des Furanosids wurden durch 1,5-stündiges Kochen mit 100 ccm n-Natronlauge verseift, dann mit 86,62 ccm n-Salzsäure neutralisiert. Wegen der größeren Säure-Empfindlichkeit des zu erwartenden β -Äthyl-gluco-furanosids wurde die zur Freisetzung der Gallussäure fehlende Menge n-Salzsäure (13,38 ccm) während der 8-stündigen Extraktion im eisgekühlten Schacherl-Apparat in 6 Anteilen zugefügt. Die nach Behandeln mit Aluminiumoxyd völlig von Gallussäure frei erhaltene, farblose, wäßrige Lösung ergab eine spez. Drehung des Glucosids von -72° unter der Voraussetzung, daß dieses noch quantitativ ($3,422 \cdot 208 : 512,4 = 1,39$ g) vorhanden war. Obgleich die Drehung des β -Äthyl-gluco-furanosids -86° beträgt¹³⁾, geht aus dieser Messung schon hervor, daß die erwartete Substanz vorlag, da das β -Äthyl-gluco-pyranosid nur -36° dreht.

Zur Isolierung des β -Äthyl-furanosids wurde die wäßrige Lösung i. V. eingedampft, der Rückstand gut getrocknet und mit Essigester extrahiert. Es gelang nicht, die Verbindung zur Kristallisation zu bringen.

c) Identifizierung des β -Äthyl-gluco-furanosids durch Azobenzoylierung¹³⁾.

200 mg des gut getrockneten β -Äthyl-glucosid-Syrups wurden in 10 ccm trockenem Pyridin gelöst und auf -20° gekühlt. Nach Eintragen von 1,4 g p-Azobenzoyl-chlorid blieb die Mischung bei -12° $2\frac{1}{2}$ Tage stehen. Hierauf wurden bei -20° 2 ccm abs. Methanol zugefügt und weitere 12 Stunden bei 0° aufbewahrt. Da nach dieser Zeit — im Gegensatz zu der nachfolgend beschriebenen Azobenzoylierung des α -Methyl-gluco-pyranosids — keine Abscheidung entstanden war, wurden das Methanol und Pyridin bei 40° i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Chloroform behandelt, wobei p-Azo-benzoesäure (Schmp. $239-240^\circ$) ungelöst blieb. Die rote chloroformische Lösung wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand zur Entfernung des Pyridin-chlorhydrates dreimal mit Eiswasser verrieben, dann an der Luft getrocknet. Nun wurde in heißem Benzol gelöst, aus dem beim Abkühlen eine weitere Menge Azobenzoesäure auskristallisierte und abgetrennt wurde. Das benzolische Filtrat wurde durch eine Säule von Aluminium-oxyd geschickt und mit Benzol nachgewaschen, bis dieses nur noch schwach gelb abließ („Benzol-lösung“). Das Adsorbens hielt in einer schmalen oberen Schicht noch den Rest der Azobenzoesäure zurück, darunter in breiterer Schicht eine mit Benzol nur langsam wandernde, orangerote Zone, die mit Chloroform eluiert wurde („Chloroform-lösung“).

¹³⁾ Vgl. die Darstellung von Pentaazo-benzoyl-glucose: W. S. Reich, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 208, 589 (1938).

Die Benzol-lösung wurde eingedampft, der Rückstand dreimal mit Äthanol ausgekocht. Dabei ging nur ein kleiner Teil der Substanz in Lösung, der sich als Azobenzolcarbonsäure-methylester (Schmp. 125—126°) erwies. Der ungelöste Teil wurde zweimal aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert. Es ist der gesuchte Tetra-ester.

Tetraazobenzoyl- β -äthyl-gluco-furanosid bildet organgefarbene Prismen, die bei 154—155° tiefrot schmelzen. Die Verbindung ist nicht hygroskopisch und löst sich reichlich in Benzol, Essigester, Aceton, Chloroform und Dioxan; Eisessig, Ligroin und Butanol lösen nur in der Hitze leicht, Äther löst schwer, Äthanol sehr schwer, Methanol und Petroläther gar nicht.

$C_{60}H_{48}O_{16}N_8$ (1041,0)	Ber. C 69,22	H 4,65	N 10,76
	Gef. » 69,01	» 4,73	» 10,82

$$[\alpha]_{D^{23}}^{23} = -96,6 \pm 2^{\circ} \text{ (Dioxan, } c = 0,9),$$

$$[\alpha]_D^{23} = -126,7 \pm 1^{\circ} \text{ (» } c = 0,9).$$

Die Chloroformlösung wurde ebenfalls eingedampft und der Rückstand aus viel Äthanol umkristallisiert. Die Verbindung, die nur in kleiner Menge erhalten wird und wahrscheinlich ein Triazo-benzoyl-ester des Äthyl-gluco-furanosids ist, bildet orange-farbene, leicht hygroskopische Prismen, die bei 79° sintern und bei 86° schmelzen. Sie sind in Äthanol und Äther, wenn auch recht schwer löslich.

$C_{47}H_{40}O_9N_6$ (832,8)	Ber. C 67,76	H 4,84	N 10,09
	Gef. » 67,75	» 4,99	» 10,16

$$[\alpha]_{D^{23}}^{23} = +141,2 \pm 5^{\circ} \text{ (Dioxan, } c = 0,8),$$

$$[\alpha]_{D^{23}}^{23} = +164,3 \pm 3^{\circ} \text{ (» } c = 0,8),$$

$$[\alpha]_D^{23} = +209, \pm 4^{\circ} \text{ (» } c = 0,8).$$

Zum Vergleich wurde β -Äthyl-gluco-furanosid nach den Angaben von Harworth und Porter⁶⁾ aus 1,2-Monoaceton-glucose-5,6-carbonat dargestellt und genau wie beschrieben mit Azobenzoyl-chlorid umgesetzt. Die Ergebnisse (Schmelzpunkte, Drehungen, Analysen) stimmten in allen Punkten mit den oben beschriebenen überein. Der Mischschmelzpunkt des Tetraesters aus dem Abbauprodukt mit dem aus der synthetischen Verbindung zeigte keine Depression. Auch aus dem synthetischen Glucosid erhielten wir als Nebenprodukt die stark rechts drehende Triazobenzoyl-Verbindung.

Tetraazobenzoyl- α -methyl-gluco-pyranosid

In einem Modellversuch hatten wir zuvor α -Methyl-gluco-pyranosid mit Azobenzoyl-chlorid umgesetzt. Da die erhaltene Substanz unseres Wissens noch nicht beschrieben ist und dank ihrer schönen Eigenschaften und des hohen Molekulargewichts zur Identifizierung kleiner Mengen von α -Methyl-glucosid geeignet erscheint, teilen wir ihre Darstellung mit.

1,75 g p-Azobenzoyl-chlorid werden in 12,5 ccm trockenes Pyridin, das auf -20° gekühlt ist, eingetragen. Nach 30 Minuten werden 0,25 g α -Methyl-glucosid zugefügt. Nach 3-tägigem Stehen in Kältemischung setzt man 1,5 ccm trockenes Methanol zu und bewahrt noch 12 Stunden bei 0° auf. Nun wird das feste Reaktionsprodukt abgesaugt, in der eben ausreichenden Menge Chloroform gelöst und durch Zusatz von abs. Äthanol als orange-farbenes Pulver gefällt.

Schließlich wird zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Feine, orange-gelbe Nadeln, die bei 214° schmelzen. Leicht löslich in Chloroform und heißem Benzol,

weniger leicht in heißem Essigester und heißem Dioxan, sehr schwer löslich in Aceton und Butanol und unlöslich in Äthanol, Cyclohexan und Ligroin. .

$C_{59}H_{48}O_{16}N_8$ (1027,0)	Ber. C 68,99	H 4,51	N 10,91
	Gef. » 69,03	» 4,80	» 10,90
$[\alpha]_{D}^{25} = +66,4 \pm 1^\circ$	(Chloroform, c = 1),		
$[\alpha]_{D}^{25} = +73 \pm 1^\circ$	(» c = 1),		
$[\alpha]_{D}^{23} = +99,5 \pm 2^\circ$	(» c = 1).		

V. Digalloyl- β (?)-äthyl-glucopyranosid (VI) (H. H. Baer)

2,1 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden mit 60 ccm 0,42-proc. äthanolischer Chlorwasserstoffsäure 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Danach wurde abgekühlt, mit Silbercarbonat geschüttelt und über Talkum abgeseigt. Beim Verdampfen i. V. hinterblieb ein bräunlich-gelber, glasiger Rückstand, der in Essigester gelöst, mit Tierkohle behandelt und wieder zur Trockene gebracht wurde. Der in heißem Wasser gelöste Rückstand lieferte über Nacht ein Kristallinat langer Prismen (0,65 g). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser war die Drehung konstant.

Die Verbindung (VI) kristallisiert mit 2 Molen Wasser. Wasserfrei ist sie stark hygroskopisch und schmilzt bei 183—185°, oberhalb 200° zersetzt sie sich unter Dunkelfärbung.

Sie löst sich leicht in Methanol und Äthanol, etwas weniger leicht in Aceton, Dioxan und Butanol, schwer in Wasser und Essigester, sehr schwer in Äther; in Chloroform und Benzol ist sie unlöslich.

$C_{22}H_{24}O_{14} \cdot 2 H_2O$ (548,4)	Ber. C 48,18	H 5,15	H_2O 6,57
	Gef. » 47,84	» 5,14	» 6,85
$C_{72}H_{74}O_{14}$ (512,4)	Ber. C 51,56	H 4,72	OC_2H_5 8,79
	Gef. » 51,13	» 4,88	» 8,92
$[\alpha]_{D}^{20} = -18,5 \pm 1^\circ$	(abs. Äthanol, c = 0,8, wasserfreie Substanz).		

VI. p-Nitrophenyl-osazon (S. Berg)

1 g Digalloyl-glucose und 1 g p-Nitrophenyl-hydrazin wurden mit 10 ccm Eisessig 90 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 30—40 ccm Wasser versetzt. Der entstandene rote Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und zur Entfernung des überschüssigen Hydrazins mit Benzol ausgekocht. Darauf wurde mit wenig kaltem Eisessig, mit Äther, wieder mit wenig Eisessig und zum Schluß mit Wasser gewaschen. Das dunkelrote, rohe Produkt wurde in heißem Eisessig gelöst, wobei eine unlösliche, braune Substanz abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser gefällt. Dabei wurde wieder ein dunkelrotes Produkt erhalten, das beim Behandeln mit heißer, verd. Essigsäure hellrot wurde. Mikroskopisch erscheint die Substanz einheitlich, aber nicht kristallisiert. Sie sintert bei 178—179° und zersetzt sich bei 188—189°. Sie löst sich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Eisessig, Dioxan, Tetrahydrofuran und Pyridin in der Kälte; in Äther und verd. Essigsäure ist sie auch in der Wärme schwer löslich, in Wasser, Benzol, Chloroform, Cyclohexan und Petroläther unlöslich. Die Eisenchlorid-Reaktion ist schwach positiv. Die Analysenwerte stimmen für das Osazon der Digalloyl-Verbindung.

$C_{32}H_{28}O_{16}N_6$ (752,5)	Ber. C 51,10	H 3,75	N 11,17
	Gef. » 51,30	» 3,84	» 11,57

VII. Monogalloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon (H. H. Baer)

0,9 g Digalloyl-glucose, 1,1 g p-Bromphenyl-hydrazin-chlorhydrat und 1 g Natriumacetat wurden in 10 cem Wasser 90 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Es bildete sich ein braunes Öl, das beim Abkühlen fest wurde. Es wurde abgetrennt, mit 5 cem Äther verrieben und 1 Tag unter Äther aufbewahrt. Danach wurden noch 5 cem Äther zugesetzt und das oliv-farbene Rohprodukt abgesaugt. Die Ausbeuten aus 3 solchen Ansätzen wurden aus Essigester — durch Eindunstenlassen der Lösung — zur Kristallisation gebracht, dann dreimal aus 75-proc. Äthanol umkristallisiert. Das Osazon scheidet sich bei langsamer Abkühlung der heißen Lösung in gelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln ab. Die Ausbeute an reiner Substanz ist klein. Das Osazon ist hygroskopisch und schmilzt in wasserfreiem Zustand bei 186—187°. In seinen Löslichkeitseigenschaften gleicht es weitgehend dem oben beschriebenen Nitro-osazon. Die Eisenchloridreaktion ist positiv. Zur Analyse und Drehung wurde bei 100° und 1 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₅ H ₂₄ O ₈ N ₄ Br ₂ (668,3)	Ber. C 44,93	H 3,62	N 8,38
	Gef. » 45,15	» 3,97	» 8,84

$$[\alpha]_D^{20} = -28,7 \pm 3^0 \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,35\text{)}.$$

Es gelang in zahlreichen Versuchen nicht, ein Brom-osazon der unveränderten Digalloyl-glucose darzustellen. Das beschriebene Osazon erwies sich später (vgl. nachstehende Abhandlung) als identisch mit 6-Galloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon.

VIII. Oxydationsversuche mit Perjodat (H. H. Baer)

a) 1,1 g Digalloyl- α -äthyl-gluco-furanosid (V) wurden in 50 cem einer destillierten, ätherischen Diazomethan-lösung (aus 5 g Nitroso-methylharnstoff), der 5 Tropfen wäßriges Methanol zugesetzt waren, eingetragen und 1½ Stunden bei 0°, dann 2½ Stunden bei 20° aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde isoliert und die Methylierung einmal wiederholt.

Der Hexamethyl-äther, bei 34° und 0,3 mm über P₂O₅ getrocknet, ist eine gelblich-weiße, amorphe, pulverisierbare Substanz, die mit Eisenchlorid keine Farbreaktion liefert. Er ist in Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Essigester, Eisessig, Chloroform, Benzol und Dioxan gut löslich und wird aus diesen Lösungsmitteln mit Petroläther als Öl gefällt. Ebenso wird er mit Wasser aus mit diesem mischbaren Lösungsmitteln gefällt, doch läßt sich eine Lösung in 50-proc. Methanol herstellen.

C ₃₈ H ₅₆ O ₁₄ (596,6)	Ber. C 56,37	H 6,08	OCH ₃ 31,21	OC ₂ H ₅ 7,55
	Gef. » 56,29	» 6,23	» 31,16	

$$[\alpha]_D^{19} = +19,0 \pm 1^0 \text{ (abs. Äthanol, } c = 1\text{)};$$

$$[\alpha]_D^{20} = +11,4 \pm 2^0 \text{ (Eisessig, } c = 0,7\text{)}.$$

Das für die Perjodat-versuche verwendete Methanol wurde 1¾ Stunden über Silbernitrat gekocht und abdestilliert¹⁴⁾. Es wurde eine etwa n/100-Lösung von Na₂O₄ · 3 H₂O in Methanol/Wasser (8:2) bereitet und titriert¹⁵⁾.

32,4 mg des methylierten Furanosids wurden in 25 cem der Perjodat-lösung aufgelöst und zusammen mit 25 cem einer Blindprobe bei 35° im Brutschrank aufbewahrt. Entnommene Proben wurden mit n/10-Arsenik-lösung

¹⁴⁾ J. N. Pearce und F. S. Mortimer, Am. Soc. 40, 508 (1918).

¹⁵⁾ Treadwell, Kurzes Lehrb. d. analyt. Chemie II, Leipzig 1930, S. 571.

titriert. Versuchs- und Blind-probe zeigten die gleichen (geringen) Gehaltsabnahmen an Perjodat. Diese betragen nach 1 Stunde 3,4% und nach 5 Stunden 15,8% des im Falle einer Glykolspaltung erwarteten Verbrauchs, so daß Glykolspaltung auszuschließen ist. Die Reaktionslösung wurde nach Abbruch des Versuchs durch schweflige Säure von ihrem Überschuß an Perjodat befreit und mit Fuchsin-schwefliger Säure auf Formaldehyd geprüft. Die Probe verlief negativ.

b) 0,35 g Digalloyl- β -äthyl-gluco-pyranosid (VI) wurden wie unter a) angegeben methyliert. Der Hexamethyl-äther ist ebenfalls hellgelb, amorph, pulverisierbar und in seinem Löslichkeitsverhalten dem methylierten Furanosid sehr ähnlich. Zur Analyse wurde bei 34° und 1 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₈ H ₃₆ O ₁₄ (596,6)	Ber. C 56,37	H 6,08	OCH ₃ 31,21	OC ₂ H ₅ 7,55
	Gef. » 56,67	» 6,16	» 31,30	

66,30 mg des methylierten Pyranosids wurden in 50 ccm Perjodat-lösung gelöst und zusammen mit 50 ccm Blindprobe bei Raumtemperatur aufbewahrt. In der ersten halben Stunde wurde kein Perjodat-verbrauch beobachtet. Erst über Nacht erfolgte eine geringe Abnahme des Perjodat-gehalts, die bei der Versuchs- und bei der Blind-probe genau gleich war.

Synthese der 3-Galloyl-glucose, 6-Galloyl-glucose und 3,6-Digalloyl-glucose

VIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von *Otto Th. Schmidt* und *Anton Schach*²⁾

Der Anlaß zur Durchführung von Synthesen von wenig-galloylierten Glucosen war zunächst das Bestreben, die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure auf diesem Weg aufzuklären, oder, wenn die analytischen Untersuchungen zuerst dies Ziel erreicht hätten, zu bestätigen. In der Tat haben beide Wege etwa gleichzeitig zum gleichen Ergebnis geführt. Da aber in der Natur neben hochgalloylierten Tanninen, wie chinesischem und türkischem Tannin oder dem Sumachgerbstoff, auch weniger-galloylierte Verbindungen aufgefunden worden sind, nämlich Hamameli-tannin, Glucogallin, Chebulinsäure und neuerdings Chebulagsäure, und da zudem die Auffindung neuer Einzelindividuen der Gallotannin-Klasse mit den heutigen analytischen und präparativen Methoden in den Bereich der Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit gerückt ist, erhält die Synthese und das Studium wenig-galloylierter Zucker erhöhte und allgemeinere Bedeutung. Eine Reihe solcher Synthesen, nämlich die einer Monogalloyl-glucose aus Diaceton-glucose³⁾, einer Trigalloyl-glucose aus Monoaceton-glucose³⁾, des Glucogallins (1-Galloyl- β -glucose)⁴⁾ und einer

¹⁾ VII. Mitteilung voranstehend.

²⁾ Dissertation A. Schach, Heidelberg 1950.

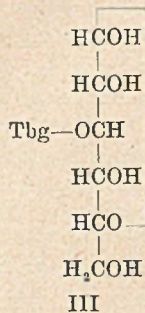
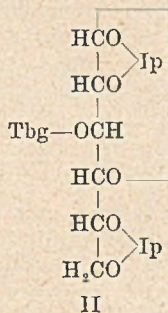
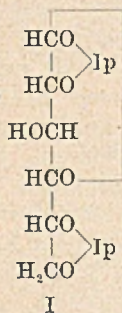
³⁾ E. Fischer, und M. Bergmann B. 51, 298 (1918).

⁴⁾ E. Fischer und M. Bergmann, B. 51, 1760 (1918).

Monogalloyl-fructose⁵⁾ sind schon in den klassischen Gerbstoffarbeiten E. Fischers beschrieben; über die Synthese galloylierter Lävoglucosane hat P. Karrer berichtet⁶⁾.

Grundsätzlich sind die Wege zu galloylierten Zuckern durch die Gedankengänge der Zuckerchemie vorgeschrieben, und unsere Wiederholung der von Fischer schon beschriebenen Darstellung der Monogalloyl-glucose — es ist 3-Galloyl-glucose — gleicht dem Vorbild weitgehend. Wir verwenden aber zur Einführung der Gallussäure nicht wie die früheren Autoren acylierte Gallussäurechloride, sondern das von C. S. Cavallito und J. S. Buck vor einigen Jahren beschriebene Tribenzyl-galloyl-chlorid⁷⁾. Dieses Verfahren bringt einige wichtige Vorteile. Alle Zwischenprodukte unserer Synthesen sind schön kristallisierte, scharf definierte Verbindungen, was bei der Verwendung acylierter Gallussäuren keineswegs immer der Fall war. Zudem vermeiden wir die bei den früheren Verfahren immer problematische, partielle, alkalische Abspaltung der phenolisch gebundenen Acyle. Und schließlich erfolgt die Entfernung der Benzylreste durch katalytische Hydrierung als letzter Schritt der Synthese in neutralem Medium und führt daher immer sofort zu reinen Endprodukten.

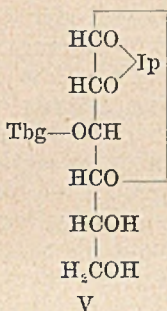
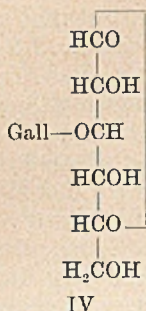
Zur Synthese der 3-Galloyl-glucose (IV) setzten wir Diaceton-glucose (I) in Äther mit Natrium, dann mit Tribenzyl-galloyl-chlorid („TbgCl“) um. Die erhaltene 3-Tribenzyl-galloyl-diaceton-glucose (II) hydrolysierten wir mit einem Gemisch von 2*n*-Salzsäure und Aceton bei 40° in 7 Tagen zur 3-Tribenzylgalloyl-glucose (III). Innerhalb 2 Tagen bei 20° wird nur die Aceton-gruppe in 5,6-Stellung abgespalten und man erhält 3-Tribenzylgalloyl-1,2-monoaceton-glucose (V), die als Ausgangssubstanz für die Synthese der 3,6-Digalloyl-glucose benötigt wird. Die katalytische Hydrierung von Verb. III führt zur 3-Galloyl-glucose.



⁵⁾ E. Fischer und H. Noth, B. 51, 350 (1918).

⁶⁾ P. Karrer und H. R. Salomon, Helv. 5, 108 (1922).

⁷⁾ Am. Soc. 65, 2140 (1943).



Ip = Isopropyliden
 Gall = Galloyl
 Tbg = Tribenzylgalloyl

Obgleich die Zwischenstufen II und III kristallisierte und mit Sicherheit einheitliche Verbindungen sind, und obgleich die Analysen unserer 3-Galloyl-glucose (im Gegensatz zu den Fischer-schen) genau stimmen, ist es auch uns nicht gelungen, diese Verbindungen kristallisiert zu erhalten, auch nicht durch Anwendung der Gegenstromextraktion⁸⁾ (Butanol/Wasser). Im Papierchromatogramm⁹⁾ erweist sich die Verbindung als einheitlich und rein. Die spez. Drehung stimmt mit der Drehung des Präparats überein, das Fischer und Bergmann dargestellt und über die Kaliumverbindung gereinigt haben³⁾. Zur besseren Charakterisierung acetylierten wir die Verbindung zu 3-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose. E. Fischer ist es nicht gelungen, ein Phenyl-osazon der 3-Galloyl-glucose zu erhalten; aber auch mit p-Bromphenyl-hydrazin hatten wir keinen Erfolg.

Trotz des eindeutig erscheinenden Synthesen-weges war es nicht sicher, ob die erhaltene Monogalloyl-glucose die Gallussäure-gruppe wirklich noch in 3-Stellung enthielt. Es konnte bei der Ablösung der Aceton-gruppe aus 5,6-Stellung Acylwanderung eingetreten sein. So ist bei der durchaus analogen Darstellung der Monobenzoyl-glucose aus 3-Benzoyl-diaceton-glucose von H. Ohle¹⁰⁾ beobachtet worden, daß immer 6-Benzoyl-glucose entsteht, wenn nicht peinlich jegliche alkalische Reaktion vermieden wird. Und bei 3-Acetyl-monoaceton-glucose hat K. Josephson¹¹⁾ festgestellt, daß selbst in neutralem Medium allmählich Acylwanderung von 3- nach 6-Stellung stattfindet.

Um diese Frage sicherzustellen, und weil uns die Verbindung im Rahmen unseres Arbeitsprogramms ohnedies interessierte, synthetisierten wir nun auch die 6-Galloyl-glucose. Dazu gingen

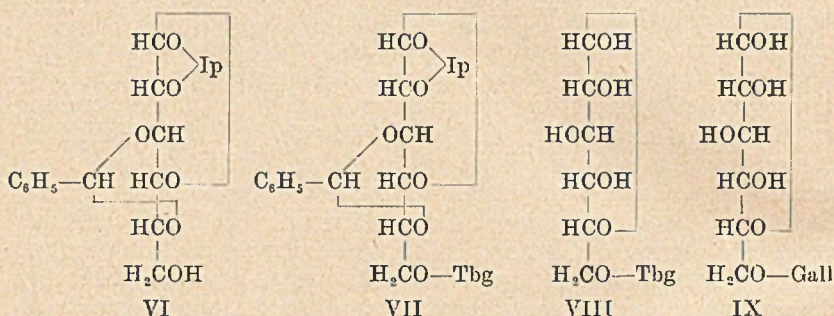
⁸⁾ L. C. Craig, Fortschr. chem. Forsch. Bd. 1, S. 292 u. ff. (1949).

⁹⁾ Über die Papierchromatographie der Gallotannine berichtet die nachstehende Abhandlung.

¹⁰⁾ Bio. Z. 131, 661 (1922); B. 57, 405 (1924); 58, 2839 (1925).

¹¹⁾ A. 472, 219 (1929).

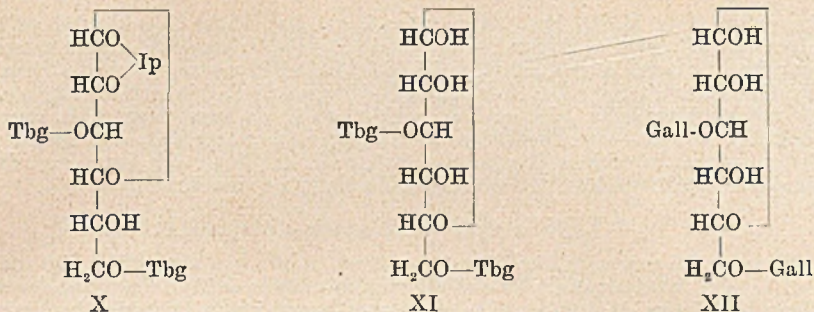
wir aus von 1,2-Aceton-3,5-benzal-glucose (VI) und setzten sie in chloroformischer Lösung mit TbgCl und Chinolin um zu 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-tbg-glucose (VII). Die Abspaltung des Acetons und Benzaldehyds durch eine Lösung von 4n-Schwefelsäure in Tetrahydrofuran erforderte bei 40° 9 Tage und führte zur 6-Tbg-glucose (VIII). Die Entbenzylierung ergab sofort die schön kristallisierende 6-Galloyl-glucose (IX). Auch hier stellten wir das Heptaacetat dar. Bei 6-Galloyl-glucose gelingt die Darstellung eines p-Brom-phenyl-osazons, wenn auch mit schlechter Ausbeute. Es zeigte sich, daß dieses Brom-osazon identisch ist mit dem aus der Digalloyl-glucose der Chebulinsäure erhaltenen (vgl. voranstehende Mitteilung) Monogalloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon.



Die beiden synthetischen Monogalloyl-glucosen sind also verschieden, und bei der Synthese der 3-Galloyl-Verbindung hat keine Acylwanderung stattgefunden. (Die umgekehrte Wanderung von der primären zu einer anderen Hydroxylgruppe ist nie beobachtet worden.) Übrigens haben wir ohne Erfolg versucht, bei 3-Tbg-glucose eine Acylwanderung herbeizuführen. Die Synthese der 6-Galloyl-glucose auf diesem Weg wäre einfacher.

Zur Synthese der 3,6-Digalloyl-glucose setzten wir 3-Tbg-1,2-aceton-glucose (V) in chloroformischer Lösung mit knapp 1 Mol TbgCl und Chinolin um. Es war vorauszusehen, daß die neu hinzukommende Galloyl-Gruppe von den beiden freien Hydroxylen des Zuckers das primäre auswählen würde. Auch 3-Benzoyl-1,2-aceton-glucose wurde von P. Brigl und H. Grüner¹²⁾ zu 3,6-Dibenzoyl-1,2-aceton-glucose partiell weiter benzoyliert. Wir erhielten 3,6-Ditbg-1,2-aceton-glucose (X), deren Hydrolyse mit 4n-Schwefelsäure in Tetrahydrofuran bei 37° in 33 Tagen zu 3,6-Ditbg-glucose (XI) führte. Die katalytische Hydrierung ergab 3,6-Digalloyl-glucose, die sofort kristallisierte.

¹²⁾ B. 66, 1983 (1933).



Die synthetische 3,6-Digalloyl-glucose ist identisch mit der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. Beide besitzen die gleiche Drehung, den gleichen Rf-Wert im Papierchromatogramm⁹⁾ und übereinstimmende Löslichkeiten. Da die Verbindung keinen Schmp. hat, und nur ein ungenauer Zersetzungspunkt angegeben werden kann, wurde die Übereinstimmung noch durch Darstellung der Enneaacetyl-Verbindungen erhärtet. Somit ist also auch durch die Synthese bewiesen, daß die Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure 3,6-Digalloyl-glucose ist.

Die beiden Monogalloyl-glucosen unterscheiden sich in ihrem Verhalten von der Digalloyl-glucose u. a. dadurch, daß sie in Wasser leichter und in Essigester sehr viel schwerer löslich sind als diese. Die Gerbstoff-Reaktionen treten bei den einfach galloylierten Glucosen noch mehr zurück als bei der Digalloyl-Verbindung. So wird z. B. Gelatine-Lösung von den Monogalloyl-glucosen — im Gegensatz zur Digalloyl-glucose — nicht gefällt. Weitere Einzelheiten des chemischen Verhaltens sind im experimentellen Teil beschrieben.

Beschreibung der Versuche

I. 3-Galloyl-glucose

a) Tribenzyl-galloyl-chlorid

In ihren sehr kurzen Angaben empfehlen Cavallito und Buck⁷⁾ Phosphor-pentachlorid zur Darstellung des Säure-chlorids. Wir geben im nachstehenden eine Arbeitsvorschrift unter Verwendung von Thionyl-chlorid.

22 g vollkommen farblose, geruchlose und trockene Tribenzylgallussäure vom Schmp. 192° (nach C. u. B. 190°) werden mit 100 ccm Benzol und 100 ccm Thionyl-chlorid, das über 10 g gekochtem Leinöl destilliert¹³⁾ war, unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht, bis — nach etwa einer Stunde — die Gasentwicklung beendet ist. Das Benzol und überschüssige Thionyl-chlorid werden i. V. bei 40° gründlich entfernt, darauf wird in 100 ccm heißem Benzol gelöst. Auf Zusatz von 250 ccm Petroläther (40—60° siedend) tritt bald Kristallisation des Chlorids ein. Nach 1 Stunde Stehens bei 0° wird abgesaugt und im

¹³⁾ H. Meyer und K. Schlegel, M. 34, 569 (1913).

Exsiccator über H_2SO_4 und KOH getrocknet. Das Säure-chlorid wird so in reinem, geruch- und farblosem Zustand, bei $115-116^\circ$ schmelzend und in nahezu quantitativer Ausboute erhalten. Es ist leicht löslich in warmem Benzol, Dioxan und Chloroform, schwer löslich in Äther und Petroläther. Hat man unreine Ausgangsstoffe verwendet, oder zu hoch erhitzt, so ist es moist unmöglich, durch Umkristallisieren — wozu sich sonst Benzol/Petroläther oder Dioxan/Petroläther eignen — noch ein reines Chlorid zu erhalten; es empfiehlt sich dann eher, das unreine Produkt wieder auf Tribenzyl-gallussäure zu verarbeiten.

b) 3-Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose (II)

Zu einer Lösung von 26 g Diaceton-glucose in 100 cem abs. Äther fügt man 4 g Natrium in Schnitzeln. Der Kolben wird mit einem $CaCl_2$ -Rohr verschlossen. Wenn nach etwa 12 Stunden die Wasserstoff-entwicklung aufgehört hat, wird das überschüssige Metall mit einem spitzen Glasstab entfernt. In die schwach gelb gefärbte Lösung der Natriumverbindung trägt man darauf eine mäßig warme Lösung von 46 g Tribenzyl-galloyl-chlorid in 300 cem abs. Benzol ein. Es entsteht eine Gallerte, die sich bei 3-tägigem Stehen bei etwa 25° sichtlich vor-mindert. Die gefärbte Lösung wird vom Natriumchlorid-Gel über Talkum ab-gesaugt und das nahezu farblose Filtrat i. V. eingedampft. Hinterbleibt ein heller, kristalliner Rückstand, so kristallisiert man zweimal aus je 350 cem Äthanol um und erhält 45 g (66% d. Th.) reine Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose. — Wenn das ätherisch/benzolische Filtrat braun gefärbt ist, oder wenn durch Feuchtig-keitseinwirkung unvollständige Umsetzung stattgefunden hat, löst man den Verdampfungsrückstand in 150 cem heißem Aceton. Beim Abkühlen kristallisiert aus der Lösung ein Abkömmling der Tribenzyl-gallussäure vom Schmp. $165,5^\circ$, vermutlich das Anhydrid¹⁴⁾, aus. Das acetonische Filtrat wird — zuletzt i. V. — eingedampft, und der Rückstand aus viel Petroläther ($60-80^\circ$ siedend) um-kristallisiert, wobei die braunen Verunreinigungen ungelöst bleiben.

3-Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose bildet farblose Nadeln, die bei $110-112^\circ$ schmelzen. Sie ist leicht löslich in Essigester, Aceton, Benzol, Chloroform und Dioxan, schwer löslich in Äther, Alkohol und Petroläther, unlöslich in Wasser.

$C_{40}H_{42}O_{10}$ (682,7)	Ber. C 70,37	H 6,22
	Gef. » 70,46	» 6,15 ¹⁶⁾

$$[\alpha]_D^{20} = -37,1 \pm 0,3^\circ \text{ (Aceton, } c = 4,5\text{).}$$

c) 3-Tribenzylgalloyl-1,2-aceton-glucose (V)

20 g der vorigen Verbindung werden in 80 cem Aceton gelöst, mit 200 cem 2n-Schwefelsäure versetzt und bei 20° aufbewahrt. Der Hydrolysenverlauf wird polarimetrisch verfolgt. Nach 40—50 Stunden ist der Anstieg von $[\alpha]_D$ bei -23° beendet. Nun wird unter starkem Turbinieren in 4 l Wasser eingetroppt und mit 2n-Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert. Man läßt die abgeschiedenen weißen Flocken sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln und saugt zuerst die klare Lösung und zuletzt die Substanz ab. Das trockene Produkt wird in 200 cem heißem Benzol gelöst und 250 cem Petroläther zugefügt. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus und wird aus 400 cem CCl_4 umkristallisiert. Ausboute 12 g (65% d. Th.). Von diesem Lösungsmittel hält die Substanz hartnäckig einen Teil zurück, der auch bei 30-stündigem Trocknen bei $130^\circ/1$ mm nicht vollständig abgegeben wird. Die Analysen weisen auf 1 Tribenzylgalloyl-monoaceton-glucose

¹⁴⁾ Die Hydrolyse dieser Verbindung mit alkoholischer Kalilauge führt zu Tribenzyl-gallussäure, Verkochen mit Methanol zu Tribenzyl-gallussäure-methyl-ester $C_{20}H_{26}O_5$, Schmp. 98° , OCH_3 gef. 6,99, ber. 6,83.

¹⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

¹⁶⁾ Alle C-, H- und N-Bestimmungen wurden von Herrn Dr. F. Fischer, Knoll A.G., durchgeführt, welchem wir für seine Freundlichkeit bestens danken.

+ $\frac{1}{6}$ CCl₄ hin. Aus Methanol/Wasser wird die Verbindung mit gleichem Schmp. aber stimmenden Analysen erhalten. Sie kristallisiert in Form langer, feiner, weißer Nadeln, die bei 149,5° schmelzen. Sie löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Benzol, Chloroform, Aceton und Dioxan, schwer in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde bei 100° und 1,5 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₃₇ H ₃₃ O ₁₀ (642,7)	Ber. C 69,14	H 5,96	Isopropyliden 14,5
	Gef. » 69,29	» 6,02	» 14,2 ¹⁷⁾

$[\alpha]_D^{20} = -12,4 \pm 0,4^\circ$ (Aceton, c = 4,5).

d) 3-Tribenzylgalloyl-glucose (III)

10 g von II werden in 450 ccm Aceton gelöst, das durch Kochen mit Kaliumpermanganat gereinigt ist. Nach Zusatz von 130 ccm 2n-Salzsäure wird 7 Tage bei 40° aufbewahrt. Der Drehungsanstieg ist nach dieser Zeit bei +18° beendet. Eine Stufe in der Reaktionskurve, die der Abspaltung der 5,6-ständigen Acetongruppe allein entsprechen würde, tritt unter diesen Bedingungen nicht auf. Nun wird unter starkem Turbinieren in 2,5 l Wasser eingetropft, die flockige Ausfällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Darauf wird in möglichst wenig Essigester heiß gelöst und das gleiche Volumen heißen Di-n-propyläthers zugefügt. Beim Abkühlen scheidet sich die Verbindung kristallisiert ab. Sie wird noch einmal aus Essigester/Propyläther, dann aus Wasser/Aceton umkristallisiert. Ausbeute 7 g (80% d. Th.). Die Substanz kristallisiert aus wasserhaltigen Lösungsmitteln in langen, feinen, farblosen Nadeln, die 2 Mole Kristallwasser enthalten und lufttrocken bei 156—158° schmelzen. Aus wasserfreiem Lösungsmitteln umkristallisiert, oder nach dem Trocknen (zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann bei 100°/1,5 mm; ohne Vortrocknung sintert die Substanz beim Erhitzen auf 100°) schmilzt die Verbindung bei 144—146°. Sie ist leicht löslich in Dioxan, Tetrahydrofuran und Butanol, weniger leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther. In getrocknetem Zustand ist sie schwach hygroskopisch.

C ₃₄ H ₃₄ O ₁₀ · 2 H ₂ O (638,6)	Ber. C 63,95	H 6,00	H ₂ O 5,65
	Gef. » 63,82	» 6,28	» 5,75

C ₃₄ H ₃₄ O ₁₀ (602,6)	Ber. C 67,76	H 5,69
	Gef. » 67,51	» 5,76

$[\alpha]_D^{20} = +29,8 \pm 0,4^\circ$ (wasserfreie Subst., Aceton, c = 1,3).

In Dioxan mit einem Zusatz von Pottasche und ein wenig Wasser wurde über einen längeren Zeitraum hinweg keine Drehungsänderung festgestellt. Auch verd. Ammoniak rief keine Acylwanderung hervor.

e) 3-Galloyl-glucose

10 g der vorigen Verbindung werden in 250 ccm Methanol in Gegenwart von 2 g 2-proc. Palladium-Tierkohle hydriert. Es ist notwendig, die Reaktion durch Erwärmen auf 25° in Gang zu bringen. Sie war nach 3½ Stunden unter Aufnahme von 1260 ccm Wasserstoff (ber. 1240 ccm) beendet. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, mit Äthanol nachgewaschen und i. V. eingedampft. Die zurückbleibende, farblose, schaumige Substanz wird in wenig Wasser gelöst und im Vakuum-Exsiccator eingedunstet. Es hinterblieben 5,4 g (98% d. Th.) einer farblosen, spröden Masse.

¹⁷⁾ Pregl-Roth, Quant. organ. Mikroanalyse, 4. Aufl. Berlin 1935, S. 249. Wegen der Schwerlöslichkeit der Subst. in Wasser wurde bei der Abspaltung des Acetons Eisessig zugesetzt, der durch 3-maliges 24-stündiges Kochen mit 15 g Chromtrioxyd pro Liter und anschließende fraktionierte Destillation gereinigt war.

Werden 0,5 g Substanz in 100 ccm Essigester heiß gelöst und auf etwa 20° ccm eingengt, so fällt die 3-Galloyl-glucose in Form eines weißen, filtrierbaren Pulvers wieder aus, das unter dem Mikroskop nicht eindeutig kristallin erscheint. Beim langsamen Eindunsten der Essigester-lösung erhält man ein syrupöses Präparat. Zahlreiche Kristallisationsversuche, auch der einzelnen Fraktionen bei der Gegenstromverteilung mit Butanol/Wasser blieben erfolglos. Die Einheitlichkeit der Verbindung wurde durch Papierechromatographie⁹⁾ bestätigt.

3-Galloyl-glucose ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und Tetrahydrofuran, viel schwerer in Essigester. In abs. Dioxan ist sie schwer löslich, in Äther, Benzol und Petroläther fast unlöslich. Die Eisenchlorid-Reaktion in alkoholischer Lösung ist tiefblau.

0,5-proc. Gelatine-lösung wird von einer conc. wäßrigen Lösung der 3-Galloyl-glucose nicht gefällt. Eine 10-proc. alkoholische Lösung ergibt mit dem gleichen Volumen einer 5-proc. alkoholischen Arsensäure-lösung keine Veränderung. Eine conc. wäßrige Lösung ergibt mit Brucin-acetat keine Fällung. Eine 0,5-proc. alkoholische Lösung führt mit dem gleichen Volumen einer 0,5-proc. alkoholischen Kaliumacetat-lösung einen amorphen Niederschlag herbei, der in mehr Alkohol in der Wärme, oder auf Zusatz von wenig Wasser in Lösung geht. Fügt man zu einer conc. wäßrigen Lösung die doppelte Menge Kalkwasser, so entsteht beim Schütteln eine smaragdgrüne Färbung, die nach einiger Zeit unter Trübung und Gelbfärbung verblaßt. Setzt man zu einer verd. wäßrigen Lösung einige Tropfen Ammonium-vanadat-lösung, so entsteht eine dunkel olivgrüne Färbung, die auf Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure schon in der Kälte über Rot und Grüngelb allmählich grasgrün wird.

Die Gesamtausbeute an 3-Galloyl-glucose, bezogen auf eingesetzte Diaceton-glucose, beträgt 51% d. Th.

Zur Analyse und Drehung wurde die pulverisierte Substanz bei 57° und 1,5 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀ (332,3)	Ber. C 46,99	H 4,85
	Gef. » 47,02	» 4,95

$$[\alpha]_D^{20} = +47,2 \pm 0,2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 5,2\text{).}$$

f) 3-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose

1,1 g trockene 3-Galloyl-glucose wurden in einem Gemisch von 4,5 g Essigsäure-anhydrid und 7,5 g trockenem Pyridin 2 Tage bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 40° aufbewahrt. Darauf wurde unter Umrühren langsam in 70 ccm eisgekühlte 2*n*-Schwefelsäure eingetragen. Nach einstündigem Stehen bei 0° und Verreiben konnte abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen werden. Das rohe Produkt wurde in 200 ccm Dipropyläther heiß gelöst und filtriert. Bei sehr langsamer Abkühlung trat Kristallisation neben amorpher Abscheidung ein. Nun wurde erneut in 15 ccm Dipropyläther unter Zusatz von wenig Methanol gelöst und die Lösung der Verdunstung überlassen. Dabei trat völlige Kristallisation ein. Schließlich wurde das soweit gereinigte Produkt in 200 ccm warmem Äther gelöst, die Lösung auf 100 ccm eingengt und dann der freiwilligen Verdunstung bis auf 20 ccm überlassen. Das dabei schön auskristallisierende Heptaacetat wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 0,5 g (23% d. Th.).

Die Acetyl-Verbindung kristallisiert in farblosen, länglichen Prismen und schmilzt bei 149–151°. Sie löst sich leicht in Methanol, Essigester, Benzol, Chloroform, Dioxan und Eisessig, weniger leicht in Äthanol, Butanol und Tetrachlor-kohlenstoff, schwer in Äther, Dipropyläther und Cyclohexan und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde bei 80° und 1 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇ (626,5)	Ber. C 51,75	H 4,83
	Gef. » 51,84	» 4,92

$$[\alpha]_D^{20} = +15,2 \pm 0,7^\circ \text{ (Aceton, } c = 3\text{).}$$

II. 6-Galloyl-glucose

a) 1,2-Aceton-3,5-benzal-glucose (VI)¹⁸⁾

15 g 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-acetyl-glucose¹⁹⁾ werden in 120 cem Methanol, das 2,5 g NaOH enthält, 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Der beim Abkühlen entstehende Kristallbrei wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Man erhält — bei Aufarbeiten der Mutterlaugen — insgesamt 12,5 g (95% d. Th.) reine Aceton-benzal-glucose vom Schmp. 149°.

b) 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-tribenzylgalloyl-glucose (VII)

15 g der vorigen Verbindung und 23 g Tribenzylgalloyl-chlorid werden mit 80 cem trockenem Chloroform und 10 g frisch dest. Chinolin versetzt. Beim Umschütteln tritt unter Rosa-färbung bald Auflösung ein. Man läßt verschlossen 12 Stunden bei 40° und 4 Tage bei 60° stehen. Nun fügt man zu der schwach grün gewordenen Lösung nochmals 100 cem Chloroform, schüttelt zweimal mit insgesamt 150 cem 2n-Schwefelsäure, dann mit Wasser, gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-lösung und wieder mit Wasser aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete chloroformische Lösung wird i. V. eingedampft und der Rückstand in 150 cem Benzol gelöst. Hier scheidet sich beim Stehen eine kleine Menge von Kristallen aus, von der abgesaugt wird. Nun wird zur benzolischen Lösung die doppelte Menge Petroläther gefügt. Allmählich tritt Kristallisation zum dicken Brei ein. Man kristallisiert aus Benzol/Petroläther um und erhält 29 g (80% d. Th.) Ausbeute.

Die Substanz kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die bei 144—145° schmelzen und in Essigester, Benzol, Chloroform, Aceton, Tetrachlor-kohlenstoff und Dioxan leicht, in Methanol, Äthanol, Äther, Dipropyläther und Petroläther schwer und in Wasser unlöslich sind. Zur Analyse wurde aus Dipropyläther und aus Äthanol umkristallisiert und bei 90° und 1,5 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₄₄ H ₄₂ O ₁₀ (730,8)	Ber. C 72,31	H 5,79
	Gef. » 72,51	» 5,86

$[\alpha]_D^{20} = +4,1 \pm 0,4^\circ$ (Chloroform, c = 4).

Die Darstellung der Verbindung nach der Pyridin-Methode ergab nur 22% der theoretischen Ausbeute. Noch schlechter (10% Ausbeute) verlief die Tribenzylgalloylierung in flüssigem Ammoniak mit Kalium. Versuche, die Monoaceton-benzal-glucose analog der Diaeton-glucose zu acylieren, scheiterten daran, daß auch gepulvertes Kalium im indifferenten Lösungsmittel bemerkenswerterweise kaum mit der in 6-Stellung freien Zucker-komponente reagiert.

c) 6-Tribenzylgalloyl-glucose (VIII)

Eine Lösung von 27 g der vorigen Verbindung in 650 cem Tetrahydrofuran wird mit 185 cem 4n-Schwefelsäure versetzt und bei 40° aufbewahrt. Die spez. Drehung steigt nur wenig, von +11,2° auf +15,7°. Nach 9 Tagen wird unter lebhaftem Turbinieren in 3,5l Wasser eingetropf, mit 2n-Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (22 g) wird in Aceton/Benzol (1:1) heiß gelöst, dann wird zur Hälfte eingedampft. Nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Benzol ergibt 12 g (55% d. Th.) reine Substanz. Sie kristallisiert in feinen, verzigten, farblosen Nadeln und schmilzt bei 178—179°. Leicht löslich in Tetrahydrofuran, weniger leicht in Aceton, Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol, schwer löslich in Äther, Petroläther und CCl₄ und unlöslich in Wasser. Die trockene Substanz ist

¹⁸⁾ P. Brigl und H. Grüner, B. 65, 1428 (1932).

¹⁹⁾ K. Freudenberg und G. Hüll, B. 74, 239 (1941).

hygroskopisch. Aus wäßrigen Lösungsmitteln kristallisiert sie wasserhaltig. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert und bei 100° und 1,5 mm über P₂O₅ getrocknet (Verlust 5%).

C ₃₂ H ₃₄ O ₁₀ (602,6)	Ber. C 67,76	H 5,69
	Gef. » 67,50	» 5,69

$$[\alpha]_D^{20} = +17,8 \pm 0,3^\circ \text{ (Aceton, } c = 1\text{)}.$$

Zur Weiterverarbeitung auf 6-Galloyl-glucose können auch Präparate mit etwas tieferem Schmp. verwandt werden, die man mit 85-proc. Ausbeute erhält.

d) 6-Galloyl-glucose (IX)

6 g 6-Tbg-glucose werden in 150 ccm Methanol durch Erwärmen teilweise in Lösung gebracht und zu 1,5 g Palladium-Tierkohle (in 50 ccm Methanol vorhydriert) gegeben. Bei 25° (vgl. Abschn. Ie) setzt die Hydrierung rasch ein. In 3 Stunden wurden 710 ccm Wasserstoff (ber. 700 ccm) aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die methanolische Lösung, nach Abfiltrieren und Nachwaschen mit Methanol i. V. zur Trockene gedampft, hinterläßt eine farblose, schaumig erstarrte Masse, die in wenig Wasser aufgenommen wird. Wenn die Lösung im Vakuum-Exsiccator zum dickflüssigen Syrup eingedunstet wird, tritt spontane Kristallisation ein. Nach 24 Stunden wird mit Essigester verrieben und abgesaugt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus wenig Wasser wird die Verbindung völlig rein erhalten. Ausbeute 2,6 g (80% d. Th.). Die Gesamtausbeute an 6-Galloyl-glucose, bezogen auf eingesetzte Mono-acetonebenzal-glucose, beträgt 54% der theoretisch möglichen.

6-Galloyl-glucose sintert bei 110°; bei 166° tritt Zersetzung unter allmählicher Braunfärbung ein. Sie löst sich gut in Wasser, Methanol und Äthanol, weniger gut in Aceton und Dioxan, schwer in Essigester und fast gar nicht in Äther, Benzol, Chloroform und Petroläther. Im Verhalten gegen Eisenchlorid, Gelatine, Arsenäure, Brucin, Kaliumacetat, Kalkwasser und Ammonium-vanadat stimmt sie mit 3-Galloyl-glucose (vgl. Abschn. Ie) völlig überein. Das Papierchromatogramm⁹⁾ zeigt, daß eine einheitliche Verbindung vorliegt. Die lufttrockene Substanz enthält 2 Mole Kristallwasser, die bei 78° und 1,5 mm über P₂O₅ abgegeben werden.

C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀ · 2 H ₂ O (368,3)	Ber. H ₂ O 9,78	Gef. 9,82
C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀ (332,3)	Ber. C 46,99	H 4,85
	Gef. » 46,57	» 5,07

$$[\alpha]_D^{20} = +51,5 \pm 1,5^\circ \text{ (Wasser, } c = 1,9, \text{ nach 15 Minuten)},$$

$$[\alpha]_D^{20} = +36,8 \pm 1,5^\circ \text{ (Wasser, } c = 1,9, \text{ Enddrehung nach 12 Stunden)}.$$

Aus der Mutarotationskurve wird eine Anfangsdrehung von +54,5° extrapoliert.

$$[\alpha]_D^{20} = +64,7 \pm 0,8^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 2,1, \text{ nach 10 Minuten)},$$

$$[\alpha]_D^{20} = +51,2 \pm 0,8^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 2,1, \text{ nach 7 Tagen)}.$$

e) 6-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose

1 g wasserfreie 6-Galloyl-glucose wurde unter Kühlung mit 4,5 ccm Essigsäureanhydrid und 7,5 ccm trockenem Pyridin gemischt und im verschlossenen Gefäß 2½ Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Darauf wurde langsam und unter Rühren in 70 ccm eisgekühlte 2n-Schwefelsäure eingegossen. Das syrupös ausfallende, helle Acetylierungsprodukt verfestigte sich nach 1½stündigem Stehen unter Eiskühlung und Reiben mit dem Glasstab. Das mit Wasser neutral gewaschene und gut getrocknete Rohprodukt wurde in 40 ccm Äthanol

unter Zusatz von wenig Dipropyläther warm gelöst. Die etwas abgekühlte Lösung wurde mit Kristallen, die bei Lösungsversuchen aufgetreten waren, geimpft und schied eine mit amorphen Anteilen gemischte Kristallisation ab. Diese wurde isoliert, in 200 ccm heißem Dipropyläther gelöst und von ungelöst gebliebenen Anteilen filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats trat vollständige Kristallisation ein. Nun wurde noch einmal aus Dipropyläther und zweimal aus je 30 ccm Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,75 g (40% d. Th.).

Das Heptaacetat kristallisiert aus Äthanol in farblosen, feinen, langgestreckten Prismen, die bei 102—104° schmelzen. Es ist leicht löslich in Aceton, Essigester und Chloroform, weniger gut in Methanol, schwer löslich in Äthanol, Benzol, Äther, Cyclohexan und CCl₄, unlöslich in Wasser.

Zur Analyse und Drehung wurde bei 80° und 1,5 mm über P₂O₅ getrocknet.

C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇ (626,5)	Ber. C 51,75	H 4,83
	Gef. » 51,89	» 4,94

$$[\alpha]_D^{20} = +81,3 \pm 1^{\circ} \text{ (Aceton, } c = 3,2).$$

f) p-Bromphenyl-osazon der 6-Galloyl-glucose

0,5 g 6-Galloyl-glucose, 0,52 g p-Bromphenyl-hydrazin, 2,8 ccm n-Salzsäure und 0,8 g Natriumacetat wurden in 10 ccm Wasser 75 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Es schied sich ein gelbbraunes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte. Das rohe Osazon wurde, nachdem es mit wenig Äther verrieben und die (braune) ätherische Lösung abgegossen worden war, viermal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, indem es in der Hitze in 80-proc. Äthanol gelöst und mit wenigen Tropfen Wasser versetzt wurde, bis die auftretende Trübung gerade noch verschwand. Die Ausbeute ist gering.

Die Verbindung kristallisiert in gelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 186—187° schmelzen. Sie ist leicht löslich in Äthanol, Aceton und Essigester, mäßig löslich in Äther, schwer löslich in Benzol, Petroläther und Wasser. Die Eisenchlorid-Reaktion ist positiv.

C ₂₅ H ₂₄ O ₈ N ₄ Br ₂ (668,3)	Ber. C 44,93	H 3,62	N 8,38
	Gef. » 45,20	» 4,06	» 8,30

$$[\alpha]_D^{21} = -28,6 \pm 7^{\circ} \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,2).$$

III. 3,6-Digalloyl-glucose

a) 3,6-Ditribenzylgalloyl-monoaceton-glucose (X)

11,1 g getrocknete 3-Tribenzylgalloyl-monoaceton-glucose (V) und 7,4 g Tribenzylgalloyl-chlorid (0,98 Mol) wurden mit 6 g frisch dest. Chinolin und 60 ccm getrocknetem Chloroform versetzt und verschlossen 2 Tage bei 40° und 4 Tage bei 60° aufbewahrt. Darauf wurde die schwach braune Lösung mit 50 ccm Chloroform verdünnt, zweimal mit je 50 ccm 2n-Salzsäure, dann mit Wasser, mit Hydrogencarbonat-lösung und wiederum mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und — zuletzt im Vakuum — eingedampft. Der Rückstand wurde in 11 heißem Methanol gelöst. Die bei langsamem Abkühlen entstehende, z. T. kristalline Abscheidung wurde durch Aufbewahren im Eisschrank vervollständigt. Zur weiteren Reinigung wurde in 200 ccm Aceton bei 40° gelöst und mit soviel Wasser versetzt, daß die entstehende Trübung beim Umschütteln gerade noch verschwand. Auf Animpfen oder nach längerem Stehen trat Kristallisation ein. So wurden 13,1 g (63% d. Th.) des Reaktionsproduktes vom Schmp. 105° erhalten, die für die weitere Verarbeitung genügend rein sind. Die Mutterlage ergibt noch eine kleine Menge derselben Substanz.

Zur vollständigen Reinigung wurde aus Dipropyläther umgelöst, die Gallerte (Kristallisation tritt erst nach Wochen ein) abgesaugt und nochmals aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Die Verbindung bildet lange, farblose Nadeln, die bei

109—110° schmelzen. Sie löst sich leicht in Essigester, Aceton, Benzol, Chloroform und CCl_4 , weniger gut in Methanol, Äthanol, warmem Äther und warmem Petroläther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse und Drehung wurde bei 80° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die getrocknete Substanz ist hygroskopisch.

$\text{C}_{65}\text{H}_{60}\text{O}_{14}$ (1065,1)	Ber. C 73,29	H 5,86
	Gef. » 72,84	» 5,80

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24,9 \pm 0,8^\circ \text{ (Aceton, } c = 4\text{)}.$$

b) 3,6-Ditribenzylgalloyl-glucose (XI)

15,7 g der vorigen Verbindung werden in 580 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit 180 ccm 4n-Schwefelsäure versetzt und bei 37° aufbewahrt. Nach 33 Tagen ist der Drehungsanstieg beendet (+17°). Unter mechanischem Rühren wird die Hydrolysenlösung in die dreifache Menge Wasser eingetropfelt und mit Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert. Die flockig ausgeschiedene Substanz wird abgeseamt, mit Wasser gewaschen, dann aus Dioxan/Wasser und aus Aceton umkristallisiert. 8 g (55% d. Th.), die zwischen 130° und 140° schmelzen und für die weitere Verarbeitung rein genug sind.

Durch mehrfaches Umkristallisieren steigt der Schmp. auf 144—145° an. Die Verbindung kristallisiert in farblosen, langen Nadeln und ist leicht löslich in Essigester und Dioxan, weniger leicht in Aceton und Chloroform, schwer in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol und CCl_4 , unlöslich in Wasser und Petroläther. Die sehr hygroskopische Substanz wurde zur Analyse und Drehung bei 100° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{O}_{14}$ (1025,1)	Ber. C 72,64	H 5,51
	Ber. » 72,02	» 5,53

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,9 \pm 1,5^\circ \text{ (Essigester, } c = 2,2\text{)}.$$

c) 3,6-Digalloyl-glucose (XII)

2,4 g der Hexabenzylverbindung wurden zu 0,5 g in 150 ccm Methanol vorhydrierter Palladium-Tierkohle gegeben. Durch Erwärmen auf 30° wurde die Hydrierung der Suspension in Gang gebracht. Nach 11 Stunden und Verbrauch von 350 ccm Wasserstoff (ber. 330 ccm) kam die Reaktion zum Stillstand. Das Hydrierungsprodukt wurde isoliert, in Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung i. V. auf 20 ccm eingeeengt. Die Kristallisation setzte sofort ein und wurde durch mehrstündiges Kühlen auf 0° vervollständigt. Es wurde einmal aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,8 g (70% d. Th.). Die gesamte Ausbeute, bezogen auf eingesetzte Diaceton-glucose, beträgt 10% d. Th.

Die synthetische 3,6-Digalloyl-glucose ist identisch mit der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. Einen charakteristischen Schmelz- oder Zersetzungspunkt besitzt die Verbindung nicht; bei etwa 165° sintert sie und zersetzt sich unscharf ab 185° unter Aufblähen und Braunfärbung. Die Löslichkeiten der synthetischen Verbindung stimmen mit denen der natürlichen²⁰⁾ überein. Im Papierchromatogramm⁹⁾ zeigen beide den gleichen Rf-Wert. Die spez. Drehung fanden wir beim synthetischen, wie aber auch immer beim natürlichen Gerbstoff etwas tiefer als K. Freudenberg, der +85 ± 4° angegeben hat²⁰⁾.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79 \pm 2^\circ \text{ (wasserfreie Subst., abs. Äthanol, } c = 2,3\text{)}.$$

Übrigens zeigt Digalloyl-glucose eine schwache Mutarotation:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76^\circ \text{ (n. } 3\frac{1}{2}\text{ Tagen)}.$$

²⁰⁾ K. Freudenberg, B. 52, 1245 (1919).

Zur weiteren Identifizierung stellten wir von der synthetischen 3,6-Digalloyl-glucose und der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure die Enneaacetyl-Verbindung²¹⁾ dar. Der Schmp. und Mischschmp. 177–179° und die spez. Drehung $+39,8 \pm 1,4^\circ$ (Aceton, $c = 2,1$) zeigen die Übereinstimmung, die überdies noch durch übereinstimmende Debye-Scherrer-Aufnahmen²²⁾ erhärtet wurde.

Zu den von K. Freudenberg beschriebenen Reaktionen der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure^{20,21)} haben wir zum Vergleich mit den Monogalloyl-glucosen noch folgende hinzuzufügen:

Aus einer 0,5-proc. alkoholischen Lösung der Digalloyl-glucose wird durch Zusatz einer 0,5-proc. alkoholischen Kaliumacetat-Lösung das farblose, amorphe Kaliumsalz gefällt, das in viel warmem Alkohol, oder auf Zusatz von wenig Wasser in Lösung geht. — 0,125 g Digalloyl-glucose, 5 ccm Wasser und 1 Tropfen conc. Schwefelsäure wurden 2 Minuten gekocht. Zur erkalteten Lösung wurde 1 g Kochsalz gefügt und nach 10 Minuten filtriert. 3 ccm des Filtrats wurden zu einer Mischung aus 15 ccm Wasser und 12 Tropfen farbloser Ammonium-sulfid-Lösung gegeben. Es entstand starke Trübung, die sich allmählich in helle, amorphe Flocken verwandelte. (6-Galloyl-glucose gibt diese Reaktion nicht.) — Alkoholische Arsensäure-Lösung wird durch Digalloyl-glucose nicht koaguliert; Brucin-acetat erzeugt keine Fällung. — Fügt man zu einer verd., wäßrigen Lösung von Digalloyl-glucose einige Tropfen Ammonium-vanadat-Lösung, so entsteht eine dunkel-olivgrüne Färbung. Diese schlägt auf Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure — im Gegensatz zur Chebulinsäure — schon in der Kälte über Rot nach Grüngelb um und wird allmählich grasgrün. Der Umschlag erfolgt etwas langsamer als bei den Monogalloyl-glucosen.

Papierchromatographie der Gallotannine

IX. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe¹⁾

Von *Otto Th. Schmidt* und *Rudolf Lademann*

Über die Papierchromatographie von Gerbstoffen fanden wir im Schrifttum nur eine kurze Angabe von R. A. Evans, W. H. Parr und W. C. Evans²⁾, die neben einer Anzahl von Phenolen und Naphtholen auch Pyrogallol, Gallussäure und Tannin untersucht haben. Im Zuge unserer Arbeiten über natürliche Gerbstoffe haben wir uns für diese Frage interessiert und teilen im Nachstehenden unsere bisherigen Ergebnisse und Erfahrungen mit.

Als geeignetes Lösungsmittel verwenden wir die organische Phase, die sich von der wäßrigen scheidet, wenn man 5 ccm Wasser, 4 ccm n-Butanol und 1 ccm Eisessig mischt; zu 10 ccm dieser Phase setzen wir 1 ccm Glykol. Wir arbeiten mit der üblichen Apparatur bei konstanter Temperatur von 20° und lassen die Flüssigkeit im Papier absteigen. Es ist für unsere Stoffklasse von

²¹⁾ K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1734 (1920).

²²⁾ Herrn K. Kohler danken wir bestens für die Ausführung der Aufnahmen.

¹⁾ VIII. Mitteilung, voranstehend.

²⁾ Nature 164, 674 (1949).

entscheidender Bedeutung, daß das verwendete Papier völlig eisenfrei ist. Gute Erfahrungen haben wir bis jetzt nur mit Whatman 1-Papier gemacht. Unter den angegebenen Bedingungen wandert die Lösung in 20 Stunden etwa 35 cm.

Zur Sichtbarmachung bedienen wir uns in der Regel einer 0,5-proc. Lösung von Eisenchlorid in Methanol und bekommen noch bei Verwendung 0,05-proc. Lösungen der zu untersuchenden Stoffe deutliche Flecke, deren blaue Farbe mit der Zeit verblaßt, aber nicht vollständig verschwindet.

Die englischen Autoren²⁾ verwenden eine gesättigte Lösung von diazotierter Sulfanilsäure in 50-proc. Äthanol und können damit noch Chromatogramme aus 0,01-proc. Substanzlösungen sichtbar machen. Beim Besprühen mit dieser Lösung färben sich die Flecke gelb. Bringt man das Chromatogramm dann in eine Ammoniak-Atmosphäre, so wird der Untergrund intensiv gelb, während die Flecke mit Ausnahme der Gallussäure (braun) farblos werden. Hat man Substanzlösungen verwendet, die mehr als 1-proc. waren, so bleiben an Stelle der farblosen Flecke schwach violett bis braun gefärbte zurück. Die Chromatogramme sind nicht haltbar.

Auch durch Besprühen mit gesättigter Ammonium-vanadat-lösung können wir die in unserer Tabelle aufgeführten Stoffe sichtbar machen. Die Empfindlichkeit entspricht der Eisenchlorid-Methode. Die Flecke färben sich in den meisten Fällen oliv-farben. Bei einigen Stoffen ist die Farbe beständig, bei anderen verblaßt sie. Wenn man die Chromatogramme nach der Vanadat-lösung mit 1n-Schwefelsäure besprüht, so ändern die Flecke ihre Farben in der in der Tabelle angegebenen Weise, so daß man außer den Rf-Werten noch eine Farbreaktion zur Verfügung hat, um einzelne Stoffe von anderen zu unterscheiden.

Glucose, die bei der Hydrolyse unserer Stoffe ebenfalls von Interesse ist, kann aus dem gleichen Lösungsmittel chromatographiert werden³⁾, wird aber durch Besprühen mit 0,3-proc., ammoniakalischer Silbernitrat-lösung, der etwas Natronlauge zugefügt ist, sichtbar gemacht.

Aus der Tabelle seien einige bemerkenswerte Beobachtungen hervorgehoben. Chebulagsäure und Spaltsäure, deren Rf-Werte sich mit den Fehlergrenzen überschneiden, lassen sich durch die Entwicklung mit Vanadat/Schwefelsäure unterscheiden. Das gleiche gilt für Chebulagsäure einerseits und 3-Galloyl- und 6-Galloyl-glucose andererseits, ferner für Digalloyl-glucose und die beiden Monogalloyl-glucosen. Diese allerdings lassen sich im Papierchromatogramm bis jetzt noch nicht auseinanderhalten.

³⁾ Ausgezeichnet eignet sich unser Lösungsmittel-gemisch, wie wir gemeinsam mit Dr. H. Zahn festgestellt haben, zur Papier-chromatographie von Aminosäure-Gemischen.

Tabelle

Nr.	Substanz 1-proc. Lösung	Rf-Werte	Entwickler			
			FeCl ₃	Diaz. Sulfanilsre +NH ₃	Vanadat	+In-H ₂ SO ₄
1	Chebuling- säure	0,64±0,04	blau	farblos	oliv, inten- siv, bleibt	rötlich bis violett
2	Chebulag- säure	0,43±0,04	,,	,,	,,	blau
3	Chines. Tannin	0,79±0,01	,,	,,	schwarz- blau, bleibt	n. 1 Min. farblos
4	Türk. Tannin	0,77±0,03	,,	,,	graublau b. oliv, bleibt	,,
5	Sumach	0,78±0,03	,,	,,	oliv, bleibt	,,
6	Gallus- säure	0,79±0,03	,,	dunkelbraun	oliv, inten- siv, bleibt	blau → braun
7	Spaltsäure*	0,41±0,04	,,	farblos	oliv, ver- blaßt rasch	blau, nach Sek. farblos
8	Hamameli- tannin	0,57±0,04	,,	,,	oliv, ver- blaßt rasch	nach 1 Min. farblos
9	3,6-Digal- loyl-glucose	0,50±0,03	,,	,,	,,	blau, nach Min. farblos
10	3-Galloyl- glucose	0,47±0,03	,,	,,	oliv, ver- blaßt rasch	blau, nach Sek. farblos
11	6-Galloyl- glucose	0,47±0,02	,,	,,	,,	,,
12	Gluco- gallin	0,53±0,03	,,	,,	oliv, ver- blaßt	blau, nach Min. farblos
13	Glucose	0,41±0,02				

*) Frisch bereitete Lösung

Auffallend ist, daß die Rf-Werte von Glucose über die Monogalloyl-glucosen, Digalloyl-glucose und Hamamelitannin zu türkischem Tannin, Sumach, chinesischem Tannin und Gallussäure anscheinend mit dem Grad der Galloylierung ansteigen. Ob hier eine Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt, müssen weitere Versuche klären; Glucogallin als glucosidische Verbindung fügt sich offenbar nicht in diese Reihe ein.

Besonderer Erwähnung bedürfen die hochgalloylierten Verbindungen 3, 4 und 5. Sie ergeben scharfe Flecke wie die einfachen

Stoffe und verhalten sich so, als wären sie selbst einheitlich. Daß chinesisches und türkisches Tannin Gemische sind, geht schon aus den Arbeiten E. Fischers⁴⁾ hervor und ist von P. Karrer⁵⁾ noch in aller Schärfe bewiesen worden. Auch Sumach ist ein Gemisch⁶⁾. Aber so, wie wir die Papier-chromatogramme z. Z. ausführen, wandern diese hochgalloylierten Gerbstoffe ebenso wie auch die Gallussäure bis an die Grenze des feuchten Lösungsmittels⁷⁾ und machen dort halt. Es bedarf also noch weiterer Versuche, um die (sehr wichtige) papier-chromatographische Trennung der hochgalloylierten Stoffe zu erreichen, was wir für durchaus realisierbar halten. Aber schon jetzt leistet uns die Papier-chromatographie wertvolle Dienste bei der Reinheitsprüfung und Identifizierung von einzelnen Verbindungen, seien sie aus der Pflanze oder synthetisch gewonnen, bei der qualitativen Analyse von Gemischen, bei der Baustein-analyse nach Hydrolysen und zur Kontrolle bei der Anreicherung und Isolierung neu aufzufindender Gerbstoffe.

Ringschlüsse mit α, α' -Dioxymuconsäure-estern

Von *Richard Kuhn* und *Karl Dury*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,
Institut für Chemie)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 21. Oktober 1950)

I. α, α' -Dioxymuconsäure-ester

Durch Einwirkung von Zink auf Ester der Brombrenztraubensäure sind wir zu α, α' -Dioxymuconsäure-estern gelangt¹⁾. In homogener Lösung läßt sich diese einfache Synthese verwirklichen, wenn man das Zink durch Nickeltetracarbonyl $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ersetzt²⁾. Dabei haben wir etwa dieselben Ausbeuten erhalten.

Merkwürdig ist, daß den Estern der Brombrenztraubensäure $\text{BrH}_2\text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOR}$ ($\text{R} = \text{Methyl, Äthyl, n-Butyl, dl-sec.-Butyl}$)

¹⁾ B. 52, 809 (1919).

²⁾ P. Karrer, H. R. Salomon und J. Peyer, *Helv.* 9, 3 (1923); P. Karrer, R. Widmer und M. Staub, A. 433, 288 (1923).

³⁾ W. Münz, *Collegium* 714, 499 (1929).

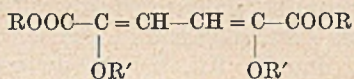
⁴⁾ F. H. Burstall, G. R. Davies, R. P. Linstead und R. A. Wells, *Chem. Soc.* 1950, 518, bezeichnen als „wet solvent front“ die Grenze, bis zu welcher das feuchte Lösungsmittel (wäßrige Salzsäure+Butanol) wandert, während das trockene Lösungsmittel (Butanol) noch weiter läuft und zur „dry solvent front“ gelangt.

¹⁾ R. Kuhn und K. Dury, *Ann.* 564, 32 (1949).

²⁾ Vgl. F. P. 890859 (I. G. Farbenindustrie A.-G., Ludwigshafen/Rhein).

— im Gegensatz zum Bromessigester — jegliche Reizwirkung auf die Schleimhäute abgeht. Der Methyl ester ist ein unauffällig riechendes Öl, das aus Äther oder Petroläther in weißen Nadeln vom Schmp. $+5^{\circ}$ erhalten wird. Mit Thioharnstoff liefert er glatt Amino-thiazolcarbonsäure-methylester³⁾.

Die folgende Zusammenstellung verzeichnet die dargestellten α,α' -Dioxymuconsäure-ester und deren Acylderivate:



Substanz	Formel	R	R'	Schmp.	Ausb. % d. Th.
Dimethylester	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_6$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	172°	3
Diaethylester	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{H}$	160°	17
Diacetylderivat	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	116°	
Dipropionylderivat	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	54°	
Dibenzoylderivat	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	140°	
Dimesylderivat	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{S}_2$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{SO}_2-\text{CH}_3$	134°	
Di-n-butylester	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{H}$	123°	12
Diacetylderivat	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_8$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	50°	
Dibenzoylderivat	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	100°	
Di-sec.-butylester	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{H}$	132°	13
Dibenzoylderivat	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	110°	

Dargestellt wurden die Acylverbindungen aus den Estern mit Säurechloriden oder Anhydriden in Pyridin. Sie sind teilweise schon durch kalte, verd. Lauge verseifbar; beim Dimesylderivat war kurzes Kochen erforderlich.

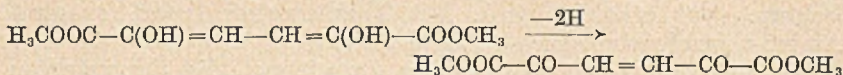
Derivate der Diketo-form. Die von F. Wille⁴⁾ beschriebene Umwandlung des α,α' -Diketo adipinsäure-esters in die Dienolform gelingt leicht. Die Rückverwandlung des Dienols in den Diketoester ist noch nicht verwirklicht. Doch liefert der α,α' -Dioxymuconsäure-diäthylester leicht Derivate der Diketo-form, nämlich ein Bisphenyl-hydrason, ein Bisthiosemicarbazon und ein Dioxim, das in verd. Lauge löslich ist und mit Kupferacetat in Methanol ein blaugraues, schwerlösliches Kupfersalz bildet.

Dehydrierung. Die starke Reduktionswirkung von α,α' -Dioxymuconsäure-ester gegenüber Dichlorphenol-indophenol, Methyleneblau, Jod, Ferrichlorid u. a. hat bereits F. Wille⁴⁾ beschrieben, doch gelang es nicht, das vermutete Dehydrierungsprodukt, den α,α' -Dioxo-dihydromuconsäure-ester, zu fassen. Nach zahlreichen erfolglosen Versuchen mit dem Diäthylester ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, HgAc_2 ,

³⁾ Äthylester: M. Steude, Ann. 261, 25 (1891).

⁴⁾ Ann. 538, 237 (1939).

HgO, AgAc, PbAc₄ u. a.) fanden wir, daß der Dimethyl-ester in heißer Eisessiglösung mit der berechneten Menge Mercuriacetat oder Quecksilberoxyd im gewünschten Sinne reagiert:



Der erhaltene α,α' -Dioxo-dihydromuconsäure-dimethyl-ester stellt leuchtend gelbe, lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 124° dar. Er ist allem Anscheine nach identisch mit einem Produkt (Schmp. 120—121°), das O. Th. Schmidt und H. Kraft⁵⁾ im Rahmen einer Untersuchung über die Einwirkung von Diazomethan auf Mannozyucker-säure durch spontane Zersetzung des bei 63 bis 64° schmelzenden α,α' -Dimethoxymuconsäure-dimethylesters in geringer Menge erhalten haben.

Hydrierung. Mit Palladium in Alkohol nimmt α,α' -Dioxy-muconsäure-diaethylester (DMDAe) 2 Mole H₂ auf. Das Hydrierungsprodukt liefert nach Verseifung mit alkoholischer Lauge ein Gemisch von *meso*- (Schmp. 174°)⁶⁾ und *dl*- α,α' -Dioxy-adipin-säure (Schmp. 146°)⁶⁾, das bei 162—165° schmilzt.

Mit Aluminium-amalgam erhält man aus DMDAe eine Dihydro-verbinding vom Schmp. 92—94°, deren sterische Einheit-

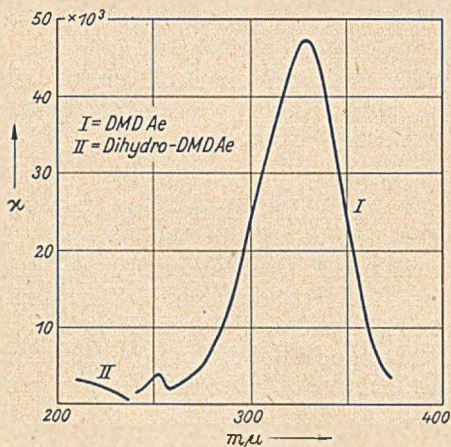


Fig. 1

lichkeit nicht erwiesen ist. Hinsichtlich der Lage der Doppelbindung erscheint die Substanz jedoch einheitlich. Sie zeigt keine nennenswerte Absorption bei Wellenlängen über 200 $m\mu$, während DMDAe

⁵⁾ Ber. 74, 49 (1941).

⁶⁾ Le Sueur, Soc. 93, 719.

in Alkohol bei $\lambda = 325 \text{ m}\mu$ ein Maximum mit $\kappa = 48 \cdot 10^3$ zeigt (Fig. 1). Daraus ist zu schließen, daß bei der Amalgamhydrierung unter 1,4-Addition jegliche Konjugation unterbrochen wird und dem Dihydro-derivat die Konstitution $\text{ROOC}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{COOR}$ zukommt, welche die Existenz von 2 meso- und 2 dl-Formen erwarten läßt. Bei Reduktion von Dibenzoyl- α,α' -dioxymuconsäure-diaethylester mit Aluminium-amalgam erhielten wir unter partieller Verseifung das Monobenzoyl-derivat einer Dihydroverbindung, das bei 59° schmilzt und auf der Zungenspitze kräftige Lokalanästhesie erzeugt.

Läßt man auf DMDAe in Eisessig-Pyridin Zinkstaub und Essigsäureanhydrid einwirken, so erhält man einen Halbester, dessen Verseifung mit methanolischer Kalilauge *trans,trans*-Muconsäure $\text{HOOC}-(\text{CH}=\text{CH})_2-\text{COOH}$ vom Schmp. 305° (Zers.) liefert. Diese bemerkenswerte Reaktionsfolge, bei der 2 Hydroxylgruppen bzw. 2 Acetoxygruppen durch 2 H-Atome ersetzt werden, erinnert an die hydrierende Entfernung von 1 Acetoxygruppe aus den Oxalopolyen-carbonsäure-estern, von der R. Kuhn und Ch. Grundmann⁷⁾ bei der Synthese der Dicarbonsäure $\text{HOOC}-(\text{CH}=\text{CH})_7-\text{COOH}$ Gebrauch gemacht haben.

II. Furan- α,α' -dicarbonsäure-ester

Löst man α,α' -Dioxymuconsäure-diaethylester (DMDAe) bei Raumtemperatur in conc. Schwefelsäure, so läßt sich nach einiger Zeit durch Zusatz von Wasser in nahezu berechneter Ausbeute der auf anderem Wege längst bekannte Furan- α,α' -dicarbonsäure-diaethylester ausfällen. In geringer Menge wird daneben der Halbester dieser Säure (Dehydroschleimsäure) erhalten. In entsprechender Weise ließ sich der Ringschluß mit dem Di-n-butylester sowie mit der Diacetylverbindung des Diaethylesters der α,α' -Dioxymuconsäure durchführen. Bemerkenswert für die Leichtigkeit des Ringschlusses ist, daß auch bei einem Versuch DMDAe mit Silbersulfat zu dehydrieren⁸⁾ fast ausschließlich Dehydroschleimsäure-diaethyl-ester entstand.

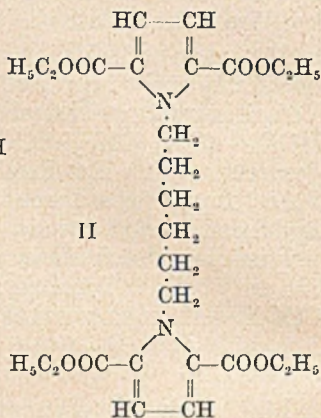
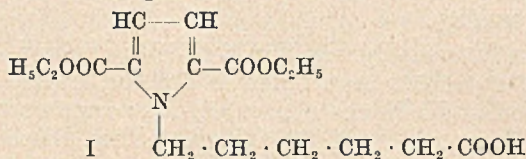
III. Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-ester

F. Wille⁴⁾ hat durch Kondensation von α,α' -Diketo-adipinsäure mit Anilin in wäßriger Lösung N-Phenyl-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure und daraus mit Diazomethan den Dimethyl-ester erhalten. Wir haben aus den jetzt leichter zugänglichen Estern der Dioxymuconsäure mit Ammonacetat in Eisessig in sehr guter Ausbeute Ester der Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure und durch Kondensation mit

⁷⁾ Ber. **70**, 1322 (1937).

⁸⁾ Vgl. M. Kann und J. Tafel, Ber. **27**, 826 (1894).

primären Aminen N-substituierte Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-ester in meist sehr glatter Weise gewinnen können. Auch manche Aminosäuren wie Glykokoll, α - und β -Alanin und α -Aminobuttersäure reagieren wie primäre Amine. Als Beispiel sei das Kondensationsprodukt mit ε -Amino-capronsäure (I) formuliert. Während Hydrazinhydrat und p-Phenylendiamin mit nur 1 Aminogruppe in Reaktion traten, konnten mit Benzidin, mit Tetramethylen- und mit Hexamethyldiamin (II) N,N'-Dipyrrol-derivate gewonnen werden.

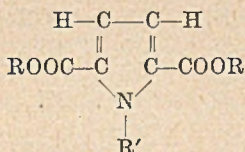


Phenylalanin, Tryptophan, Histidin, Lysin, Arginin, Ornithin konnten unter den eingehaltenen Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden. Dasselbe ergab sich für Cystein und Methionin sowie für Serin, α -Amino- γ -oxybuttersäure und α -Amino- δ -oxyvaleriansäure. Im Gegensatz zu α -Aminobuttersäure, die 46% d. Th. lieferte, reagierte auch α -Amino-iso-buttersäure nicht.

α -Aminopyridin, α -Aminothiazol und 2,6-Diamino-pyrimidin, die vielfach als Imino-verbindungen reagieren, entzogen sich dem Ringschluß zu Pyrrol-derivaten. Angesichts der Leichtigkeit, mit der Anilin mit DMDAe in Eisessig den Ringschluß zum Pyrrol-derivat eingeht (97,5% d. Th.), ist es auffallend, daß p-Aminobenzoesäure, p-Aminobenzoesäure-äthylester (Anästhesin), 4-Aminosalicylsäure (PAS) und p-Aminobenzol-sulfonamid (Prontosil album) unter Austritt von nur 1 Mol Wasser intensiv gelb gefärbte Kondensationsprodukte (1:1) liefern, aus denen bisher ein zweites Mol Wasser unter Bildung der entsprechenden farblosen Pyrrole nicht abgespalten werden konnte. Wir neigen der Anschauung zu, daß es sich hier um eine durch die p-Stellung von Carboxyl-, Carbäthoxy- und Sulfonamid-gruppen bedingte Behinderung des Reaktionsvermögens handelt, von der sich vorerst nur sagen läßt, daß sie offensichtlich keine sterischen Gründe hat. Daß es auf die p-Stellung ankommt, zeigt eindrucksvoll die 5-Aminosalicylsäure (NH_2 : COOH =meta), welche — im Gegensatz zur 4-Aminosalicylsäure (NH_2 : COOH =para) — in ausgezeichneter Ausbeute zum Pyrrol führt. Auch erscheint es für den Behinderungseffekt wesentlich, daß die Aminogruppe unmittelbar an den Benzolkern geknüpft ist.

Die Homo-Verbindungen von PAS und von Prontosil album, nämlich 4-Aminomethyl-salicylsäure*) $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{OH})\text{COOH}$ und Marfanil**) $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ lassen keinen hemmenden Einfluß der p-ständigen Carboxyl- bzw. Sulfonamidgruppe erkennen und liefern mit DMDAe nahezu quantitativ die entsprechenden Pyrrolderivate.

Die folgende Zusammenstellung verzeichnet 36 Pyrrolderivate der allgemeinen Formel



die wir auf dem angegebenen Wege gewonnen haben.

Tabelle 1

A) Kondensationsprodukte mit primären Alkyl- und Aralkylaminen

Substanz	Formel	R'	R	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.
Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$	—H	— C_2H_5	77—78	95
„ -di-n-butylester	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	—H	— nC_4H_9	32	97
„ -di-sec.-butylester	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	—H	—sec. C_4H_9	60	75
„ freie Säure	$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{N}$	—H	—H	250 (Z.)	—
N-Methyl- α,α' -pyrrol-dicarbonsäure-diäthylester	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$	— CH_3	— C_2H_5	31	83
N-Äthyl- „	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	— C_2H_5	— C_2H_5	48,5	87
N-i-Propyl- „	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$	— iC_3H_7	— C_2H_5	46	98
N-n-Butyl- „	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	— nC_4H_9	— C_2H_5	33—34	88
N-i-Butyl- „	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	— iC_4H_9	— C_2H_5	37—38	83
N-Cyclohexyl- „	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	— C_6H_{11}	— C_2H_5	41	39
N-Allyl- „	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	— C_3H_5	— C_2H_5	60	96
„ freie Säure	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$	— C_3H_5	—H	252 (Z.)	—
N-Benzyl- „	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$	— $\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	— C_2H_5	58	96
N- β -Oxyäthyl- „	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$	— $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	— C_2H_5	57	72

B) Kondensationsprodukte mit Diaminen

N-Amino- „	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$	— NH_2	— C_2H_5	80	71
N- β -Aminoäthyl- „	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	— $(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH}_2$	— C_2H_5	116	45

*) Siehe Anm. 34; R. Kuhn, F. Zilliken und H. Trischmann, Ber. **83**, 304 (1950).

) J. Klarer, Klin. Wschr. **20, 1250 (1941); C **1942**, II, 1483.

B') Kondensationsprodukte mit Aminocarbonsäuren

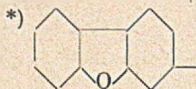
Substanz	Formel	R'	R	Schmp. C°	Ausb. % d. Th.
α, α' -Dicarbäthoxy- pyrrol-					
„ -N-essigsäure	$C_{11}H_{15}O_6N$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	172	—
„ -N-„ -methylester	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	51	88
„ -N- β -propionsäure	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{COOH}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	160—62	—
„ -N- α -propionsäure	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-\text{CH}-\text{COOH}$ CH_3	$-\text{C}_2\text{H}_5$	137—38	—
„ -N- α -buttersäure	$C_{14}H_{19}O_6N$	$-\text{CH}-\text{COOH}$ C_2H_5	$-\text{C}_2\text{H}_5$	136	47
„ -N- ϵ -capronsäure	$C_{16}H_{23}O_6N$	$-(\text{CH}_2)_5 \cdot \text{COOH}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	64	96

C) N,N'-Dipyrrol-derivate

N,N'-Tetra- methylen-bis- (2,5-dicarbäthoxy- pyrrol)	$C_{24}H_{32}O_8N_2$	$-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	110	39
N,N'-Hexa- methylen- „	$C_{26}H_{36}O_8N_2$	$-(\text{CH}_2)_6-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	110	19
N-N'-p,p'- Diphenylen- „	$C_{32}H_{32}O_8N_2$	$-(\text{C}_6\text{H}_4)_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	207 (Z.)	—

D) Kondensationsprodukte mit primären aromatischen Aminen

N-Phenyl- 2,5-dicarbäthoxy- pyrrol	$C_{16}H_{17}O_4N$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	117	98
„ -Dimethylester	$C_{14}H_{13}O_4N$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	110	—
N-p-Diphenyl- „	$C_{22}H_{21}O_4N$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	101	89
N- α -Naphthyl- „	$C_{26}H_{19}O_4N$	$-\text{C}_{10}\text{H}_7(\alpha)$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	136	97
N- β -Naphthyl- „	$C_{26}H_{19}O_4N$	$-\text{C}_{10}\text{H}_7(\beta)$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	146	98
N-Trimethoxy- phenyl-äthyl-2,5- dicarbäthoxypyrrrol	$C_{21}H_{27}O_7N$	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_3$		91	97
N-3-Carboxy-4- oxy-phenyl „	$C_{17}H_{17}O_7N$	$-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})(\text{OH})-3,4$		171,5	71
N-3-Oxy-4-carboxy- benzyl- „	$C_{18}H_{19}O_7N$	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{COOH})-3,4$		170	98
N-4-Sulfonamido- benzyl- „	$C_{17}H_{20}O_6N_2S$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2(\text{p})$		126	97
N-2-Diphenylen- oxyd- „	$C_{22}H_{19}O_5N$	*)		126	46
N-p-Aminophenyl- „	$C_{16}H_{18}O_4N_2$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2(\text{p})$		116	—

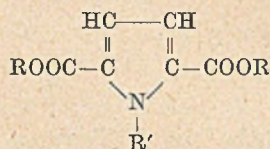


darüber als Totalanästhesie gewertet wurde. Ester der α -Pyrrolcarbonsäure prüften bereits O. Kamm¹¹⁾ sowie F. Blicke und A. Blake¹²⁾ auf lokalanästhetische Wirksamkeit.

In der Reihe der N-substituierten α, α' -Pyrroldicarbonsäure-ester konnten wir die auch schon in der Cocain-Chemie beobachtete Feststellung bestätigen, daß die Norverbindungen stärker anästhesieren¹³⁾. Substitution am Pyrrol-N durch Methyl, Äthyl, Butyl schwächt das Anästhesievermögen bis zur vollständigen Aufhebung. Substitution durch eine β -Oxyäthyl-gruppe dagegen führt zu einem der bestwirksamen Körper dieser Reihe, der jedoch seine Wirkung völlig verliert, wenn die alkoholische Hydroxylgruppe benzyliert wird, im Gegensatz zu den Benzoylderivaten des ω -Oxyalkylnortropans und -nortropidins (Eccain-Prinzip)¹⁴⁾.

Tabelle 2

N-substituierte Pyrrol-dicarbonsäure-ester
(5-proc. Lösung in P₆)



R'	Formel/Molgew.	Anästhesie		Bemerkungen
		Eintritt	Dauer	
—H	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N (211)	2 min	15 min total	—
—CH ₃	C ₁₁ H ₁₅ O ₄ N (225)	2 min	keine Totalanästhesie	—
—C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N (239)	10 min	„ „	Reizung
—CH ₂ —CH ₂ OH	C ₁₂ H ₁₇ O ₅ N (255)	2 min	35 min	—
—CH ₂ —CH ₂ —O—CO—C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₁ O ₆ N (359)	—	—	unwirksam
Zum Vergleich: Cocain (Base)		2 min	40 min	5-proc. Lsg. P ₆
Psicain bitart.		2 min	15 min	„ „
Anästhesin		2 min	35 min	„ „
Diäthylmucinat		keine Anästhesie		„ „

Interessant ist, daß das einfache N- β -Oxyäthylpyrrol schon lokalanästhetische Wirksamkeit zeigt (F. Blicke, E. Blake l. c.). Substitution durch die β -Äthylamino-gruppe an Stelle der β -Oxy-

¹¹⁾ O. Kamm in der Arbeit von H. Gilman und R. M. Pickens, Am. Soc. 47, 245 (1925).

¹²⁾ F. Blicke und A. Blake, Am. Soc. 52, 238 (1930).

¹³⁾ Vgl. E. Poulsson, Arch. exper. Path. u. Pharm. 27, 301 (1890); P. Ehrlich, Dtsch. Med. Wschr. 1890, 717; P. Ehrlich und A. Einhorn, Ber. 27, 1873 (1894).

¹⁴⁾ J. v. Braun, K. Rätb, Ber. 53, 601 (1920); J. v. Braun, B. Pharm. Ges. 30, 295 (1920).

äthylgruppe macht den betreffenden Körper völlig wirkungslos. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von J. v. Braun¹⁵⁾ ist auch bei unseren Verbindungen die Substanz mit der Gruppierung $N-CH_2 \cdot COOR$ völlig wirkungslos. Desgleichen hebt jede Substitution des Pyrrolstickstoffs durch Aryl oder Ara'kyl die Wirkung vollständig auf.

Beschreibung der Versuche

1. *Brenztraubensäuremethylester*¹⁶⁾. 88 g frisch i. V. dest. Brenztraubensäure werden mit 100 g absol. Methanol und 300 ccm Äthylchlorid sowie 0,5 ccm Methansulfosäure 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird über eine Kolonne mit Raschig-Ringen als Füllung fraktioniert; die Fraktion von 135 bis 140° wird redestilliert. Man erhält so 60 g (58,9% d. Th.) Brenztraubensäuremethylester als leicht bewegliche Flüssigkeit mit typischem Estergeruch (Schmp. -22°, $n_D^{25} = 1,4046$). Das Dinitrophenylhydrazon bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 142–144°.

$C_{10}H_{10}O_6N_4$ (282,2) Ber. N 19,85 Gef. N 19,59

2. *Brombrenztraubensäuremethylester*¹⁷⁾. In einem Dreihalsschliffkolben von 500 ccm werden 95 g Brenztraubensäure-methylester gebracht und mit 0,7 ccm trockenem Pyridin versetzt. Dann läßt man vorsichtig durch einen Tropftrichter 150 g Brom im Laufe von 90 min zutropfen. Nach dem ersten Tropfen wartet man und erwärmt leicht auf 40–50°, bis unter plötzlicher Entfärbung und Bromwasserstoff-entwicklung die Bromierung beginnt. Dann entfernt man die Heizung und leitet im weiteren Verlauf der Reaktion einen gut getrockneten Luftstrom durch die Flüssigkeit, der anschließend einen gutwirkenden Rückflußkühler und eine Frittenwaschflasche, die mit Eisessig zur Absorption des Bromwasserstoffes gefüllt wird, passiert. Die anschließende Destillation i. V. liefert 140 g (83,5% d. Th.) Brombrenztraubensäure-methylester vom Sdp. 90–107°/12 mm als gelbgrünes, schwachriechendes Öl, das aus ätherischer Lösung beim Abkühlen in Eisochsalzmischung in weißen Nadeln kristallisiert, die bei +5° schmelzen.

$C_4H_6O_3Br$ (181) Ber. C 26,55 H 2,78
Gef. » 26,13 » 2,72

3. *Aminothiazol-carbonsäuremethylester*¹⁸⁾. 2 g Thioharnstoff werden mit 4,5 g Brombrenztraubensäure-methylester vorsichtig erwärmt, bis das Ganze zu einer honiggelben Schmelze zusammengeflossen ist. Nach dem Abkühlen wird das erhaltene Hydrobromid des μ -Amino- α -thiazolcarbonsäureesters aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert, abgesaugt und in wenig Wasser gelöst mit verd. Ammoniak ammoniakalisch gemacht. Die ausfallenden weißen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so 1,5 g reinweiße Nadeln vom Schmp. 172°.

$C_4H_8O_2N_2S$ (158,2) Ber. C 37,96 H 3,82 N 17,71 S 20,27
Gef. » 37,92 » 3,84 » 17,45 » 20,51

Auf die gleiche Art wurde aus Brombrenztraubensäure-äthylester der μ -Aminothiazol- α -carbonsäureäthylester auf die schon von M. Steude beschriebene Art erhalten.

¹⁵⁾ J. v. Braun, Ber. 65, 888 (1932).

¹⁶⁾ Vgl. R. O. Clifton, S. C. Laskowski, Am. Soc. 70, 3135 (1948).

¹⁷⁾ Verbesserung der A. 564, 32 (1949) gegebenen Vorschrift. Der geringe Zusatz von Pyridin macht es überflüssig unter starker Belichtung zu arbeiten.

¹⁸⁾ Vgl. M. Steude, A. 261, 25 (1891).

4. α, α' -Dioxymuconsäure-dimethylester¹⁹). Zu 3,6 g Zincum raspatum in 100 ccm siedendem Essigester läßt man mäßig rasch 20 g Brombrenztraubensäuremethylester mit dem gleichen Volumen Essigester verdünnt zutropfen. Die Heizquelle wird während des Zulaufens entfernt. Die Lösung bleibt von allein im Sieden und färbt sich orange. Dabei scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Nach 15 min gießt man rasch in 100 ccm Eiswasser, säuert mit 10 ccm 2-n-Schwefelsäure an und schüttelt im Scheidetrichter durch. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 30 ccm Essigester ausgezogen, die vereinigten Auszüge werden dann neutral gewaschen und über geglühtem Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet. Der Essigester wird i. V. bei möglichst niedriger Temperatur abgedampft, der Rückstand mit Benzol/Cyclohexan 1:1 vorsetzt und die Kristalle abgesaugt. Man erhält auf diese Weise 345 mg Rohprodukt (3,09% d. Th.), Schmp. 168—171° (k. Th.). Die Beilsteinprobe ist negativ. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und Aceton/Dioxan 1:1 schmilzt die Substanz bei 171,5—172,5° (k. Th.).

$C_8H_{10}O_6$ (202,2)	Ber. C 47,53	H 4,99
	Gef. » 47,78, 47,57	» 4,89, 5,23

5. Ansatz mit Nickeltetra-carbonyl²⁰). 10 g Brombrenztraubensäureester werden mit 8 g Nickeltetra-carbonyl und 20 ccm absol. trockenem und alkoholfreiem Essigester 4 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dieser Zeit hat sich ein orangegelbes, festes Produkt abgeschieden. Man zerlegt mit 2-n-Schwefelsäure und schüttelt mehrmals mit Essigester aus. Nach dem Trocknen und Abdampfen kristallisiert man aus Methyläthylketon/Cyclohexan 1:1 um und erhält 150 mg α, α' -Dioxymuconsäure-dimethylester (im folgenden kurz DMDM) (2,7% d. Th.). Der Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt liegen bei 170—172°.

Beim Kochen in Alkohol unter Rückfluß wurde aus Brombrenztraubensäuremethylester und Nickeltetra-carbonyl kein kristallisierter DMDM erhalten.

6. Brenztraubensäure-n-butylester. 88 g i. V. destillierte Brenztraubensäure werden mit 200 g n-Butanol, 300 ccm Äthylchlorid und 0,5 ccm Methansulfosäure 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird bis zu einer Temperatur von 110° bei Normaldruck über eine Kolonne mit Raschig-Ringen abdestilliert, der Rest anschließend i. V. fraktioniert. Man gewinnt so 42 g Brenztraubensäure-n-butylester vom Sdp. 75—85°/14 neben einem großen Vorlauf an unveresterter Säure und einem geringeren Nachlauf von 12 g (Sdp. bis 110°/12).

p-Nitrophenylhydrazon. Man setzt in heißer Benzol-Lösung den Ester mit p-Nitrophenylhydrazin um. Aus Benzol/Petroläther (40—50°) 1:1 erhält man gelbe Blättchen, die anschließend nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert werden: Bläßgelbe Blättchen, Schmp. 139,5° (k. Th.).

$C_{13}H_{17}O_4N_2$ (279,3)	Ber. C 55,90	H 6,13	N 15,05
	Gef. » 55,55	» 5,69	» 14,90

7. Brombrenztraubensäure-n-butylester. In einem 500 ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr bringt man 40 g Brenztraubensäure-n-butylester und gibt 0,5 ccm trocknes Pyridin zu. Dann erwärmt man gelinde auf 40—50° und läßt nach dem Entfernen der Heizquelle 45 g Brom (geringer Überschuß) langsam zutropfen. Während der ganzen Bromierung leitet man einen sorgfältig getrockneten Luftstrom durch die Apparatur, um die Hauptmenge des gebildeten Bromwasserstoffs aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Die anschließende Vakuumdestillation liefert neben einem geringen Vorlauf von 2 g, Sdp. 65—109°/12, 59 g (rund 95%) Brombrenztraubensäure-n-butylester, Sdp. 110—125°/12, während ein geringer Rest im Kolben verharzt.

¹⁹) Verbesserung der A. 564, 32 (1949) gegebenen Vorschrift, durch Anwendung von Essigester an Stelle von Aceton.

²⁰) Vgl. F. P. 890859/ vom 11. 2. 1943/21. 2. 1944 (I. G. Lu.).

8. α,α' -Dioxymuconsäure-di-*n*-butylester. Zu 3,25 g Zine. raspatum in 100 ccm siedendem Essigester läßt man rasch 20 g Brombrenztraubensäure-*n*-butylester zutropfen, während die Heizung abgestellt wird. Nach Beendigung des freiwilligen Siedens überführt man in Eiswasser und säuert mit 25 ccm 2-*n*-Schwefelsäure an. Die wäßrige Schicht wird noch zweimal mit je 30 ccm Essigester ausgezogen, der Auszug entsäuert, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Zurück bleiben 1,575 g kristallisiertes Rohprodukt (= 12,3% d. Th.). Die Umkristallisation aus Eisessig liefert die Verbindung als weiße Nadelchen vom Schmp. 122—123° (k. Th.).

$C_{14}H_{22}O_6$ (286,3)	Ber. C 58,72	H 7,75
	Gef. » 58,78, 58,13	» 8,13, 7,39

Diacetylderivat. 100 mg Di-*n*-butylester der α,α' -Dioxymuconsäure, gelöst in 3 ccm trockenem Pyridin und versetzt mit 2 ccm dest. Benzoylchlorid. Nach einigen Stunden Stehen bei Normaltemperatur gießt man in das doppelte Volumen Eiswasser. Im Eisschrank erstarrt das zunächst ölig ausfallende Produkt zu Nadeln. Die Umkristallisation aus Methanol bei -20° ergibt weiße Nadeln vom Schmp. 50° (k. Th.).

$C_{18}H_{26}O_8$ (370,4)	Ber. C 58,37	H 7,07
	Gef. » 58,14	» 6,78

Dibenzoylderivat. Man löst 100 mg Di-*n*-butylester in 3 ccm trockenem Pyridin und versetzt unter Kühlung mit 2 ccm dest. Benzoylchlorid. Nach einigen Stunden Stehen bei Normaltemperatur gießt man in Eiswasser und läßt bei 0° kristallisieren. Die Umkristallisation aus Methanol liefert 125 mg weiße Blättchen vom Schmp. 99—100° (k. Th.).

$C_{28}H_{30}O_8$ (494,5)	Ber. C 68,01	H 6,12
	Gef. » 68,08	» 6,17

9. Brenztraubensäure-*d,l*-sec.-butylester. 88 g dest. Brenztraubensäure werden mit 200 g sec. Butanol, 300 ccm Äthylchlorid und 0,5 ccm Methansulfosäure 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird bis 110° bei Normaldruck über eine Kolonne mit Raschig-Ringen destilliert, der Rest anschließend i. V. fraktioniert. Es gehen 35 g Brenztraubensäure-sec.-butylester vom Sdp. 70°/12 als schwach-grün gelbe Flüssigkeit von eigenartigem Geruch über, neben 20 g Vorlauf vom Sdp. 30—70°/12 und 5 g Nachlauf, Sdp. 75—95°/12.

p-Nitrophenylhydrazon. Die Verbindung bildet sich aus den Komponenten beim leichten Erwärmen in benzolischer Lösung. Zur Reinigung chromatographiert man das Rohprodukt aus Benzol an Aluminiumoxyd nach Brockmann und kristallisiert danach aus Cyclohexan um. Das *p*-Nitrophenylhydrazon erhält man so als gelbe Nadelchen vom Schmp. 122° (k. Th.).

$C_{13}H_{17}O_4N_3$ (279,3)	Ber. N 15,05	Gef. N 14,85
------------------------------	--------------	--------------

10. Brombrenztraubensäure-*d,l*-sec.-butylester. 40 g Brenztraubensäure-*d,l*-sec.-butylester werden mit 45 g Brom und 0,5 ccm trockenem Pyridin in der bei dem Brombrenztraubensäure-*n*-butylester beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhält 52 g, als schwach grünliches, nahezu geruchloses Öl vom Sdp. 110—117°/12 (= 83,5% d. Th.) neben 3 g Vorlauf und wenig Rückstand, der im Kolben verharzt.

11. α,α' -Dioxymuconsäure-di-sec.-butylester. In einem 250 ccm-Schliffkolben bringt man 20 g Brombrenztraubensäure-*d,l*-sec.-butylester zur Umsetzung mit 3,25 g Zine. raspatum in 100 ccm siedendem Essigester. Die Lösung bleibt von allein im Sieden und färbt sich allmählich orange. Nachdem die lebhafteste Reaktion abgelingen ist, trägt man in Eiswasser ein, säuert mit etwa 30 ccm 2-*n*-Schwefelsäure an und schüttelt anschließend noch zweimal mit je 50 ccm Essigester aus. Die Essigesterlösung schüttelt man dann noch zweimal mit je 100 ccm dest. Wasser, trocknet über geglühtem Natriumsulfat und destilliert

anschließend i. V. den Essigester bei möglichst niedriger Badtemperatur ab. Der Rückstand erstarrt größtenteils zu feinen, weißen, verfilzten Nadeln. Man saugt ab und wäscht mit Benzol/Petroläther 1:1 nach. Die Ausbeute beträgt 1,635 g (= 12,8% d. Th.) an Rohprodukt. Aus Methanol umkristallisiert schmilzt die Substanz bei 130–132° (k. Th.).

$C_{14}H_{22}O_6$ (286,3)	Ber. C 58,72	H 7,75
	Gef. » 58,74	» 7,52

Dibenzoylderivat. 100 mg Di-sec.-butylolester der α, α' -Dioxymuconsäure löst man unter Umschütteln in 2 cem trockenem Pyridin und versetzt die gelbe Lösung unter Kühlen mit 1 cem frisch dest. Benzoylchlorid. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur gießt man in Eiswasser und läßt das abgeschiedene Öl im Eisschrank erstarren. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei –20° schmilzt die Substanz bei 110° (k. Th.).

$C_{28}H_{30}O_8$ (494,5)	Ber. C 68,00	H 6,12
	Gef. » 68,05	» 5,75

12. α, α' -Dioxymuconsäure¹⁾. 1,15 g DMDAc²⁾ werden mit 20 cem halbkonzentrierter Salzsäure 5 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Dann wird die Flüssigkeit filtriert, mit Tierkohle behandelt und i. V. eingedampft. Die verbleibenden Rückstände werden in Aceton gelöst, mit Tierkohle geklärt und aus Aceton/Cyclohexan 1:2 und anschließend aus Dioxan/Cyclohexan 1:2 umkristallisiert. Man gewinnt so 300 mg farblose Kristalle, die ab 217° unter Zersetzung schmelzen.

$C_6H_8O_6$ (174)	Ber. Aequ. 87	Gef. Aequ. 88
-------------------	---------------	---------------

13. Abkömmlinge der Enolform des DMDAc

Diacetylderivat. 1,15 g DMDAc werden in 10 cem trockenem, reinem Pyridin gelöst. Die gelbe Lösung wird dann vorsichtig unter Kühlung mit 10 cem reinem, frisch dest. Acetanhydrid versetzt. Nach 12 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur rührt man in 100 cem Eiswasser ein und filtriert die ausgeschiedenen Blättchen. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser 1:1 oder aus Cyclohexan erhält man 1,25 g Diacetyl-DMDAc (= 79% d. Th.) vom Schmp. 116°.

$C_{14}H_{18}O_8$ (314,3)	Ber. C 53,50	H 5,77
	Gef. » 53,35	» 5,73

Dipropionylderivat. 200 mg DMDAc löst man in 2 cem reinem, trockenem Pyridin und gibt vorsichtig 2 cem dest. Propionsäureanhydrid zu. Nach 3 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur gießt man in 10 cem Eiswasser und läßt im Eisschrank die zunächst ölig ausgefallene Verbindung kristallisieren. 2-maliges Umkristallisieren aus Aceton/Wasser 1:1 ergibt 260 mg weiße, irisierende Blättchen (= 87,5% d. Th.). Da die Verbindung beim Umkristallisieren dazu neigt, zunächst ölig auszufallen, kristallisiert man sie mit Vorteil auch aus Methanol bei –30 bis –40° um. Nach mehrmaligem Umkristallisieren bleibt der Schmp. bei 53–54° konstant.

$C_{16}H_{22}O_9$ (342,3)	Ber. C 56,13	H 6,47
	Gef. » 56,15	» 6,09

Dibenzoylderivat. In der gleichen Art wurde aus 200 mg DMDAc, gelöst in 2 cem reinem, trockenem Pyridin mit 2 cem frisch dest. Benzoylchlorid, das Dibenzoylderivat dargestellt. Aus Alkohol oder aus Cyclohexan erhält man es als weiße, verfilzte Nadeln, die halogenfrei sind und bei 140° schmelzen. Die Verseifung mit 2-n-Kalilauge gelingt erst nach einigem Kochen.

$C_{24}H_{22}O_8$ (438,4)	Ber. C 65,75	H 5,06
	Gef. » 65,73	» 5,20

²⁾ Gewonnen nach A. 564, 32–35 (1949).

Dimesylderivat. Aus 200 mg DMDAc, gelöst in 5 ccm trockenem Pyridin, wurden mit 2 ccm Methansulfochlorid 320 mg (= 95% d. Th.) Dimesylderivat in weißen Nadeln erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 134° schmelzen.

$C_{12}H_{18}O_{10}S_2$ (386,4)	Ber. C 37,30	H 4,69	S 16,60
	Gef. » 37,55	» 4,59	» 16,77

14. Derivate der Diketoform des DMDAc

Dioxim. Man setzt DMDAc in kochendem Eisessig mit Hydroxylaminchlorhydrat und kristallisiertem Natriumacetat um. Beim Verdünnen der Lösung mit Wasser kristallisiert das Dioxim in weißen Nadeln aus, die man anschließend aus Methanol oder Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ; die Substanz schmilzt bei 170–171° (k. Th.) unter Zersetzung. Das Dioxim löst sich in 2-n-Kalilauge.

$C_{10}H_{16}O_6N_2$ (260,2)	Ber. C 46,15	H 6,20	N 10,77
	Gef. » 45,90	» 6,34	» 10,74

Bis-phenylhydrazon. 600 mg DMDAc (~ 0,025 Mol) werden in 5 ccm Eisessig in der Hitze gelöst und mit 1,1 g frisch i. V. dest. Phenylhydrazin (0,1 Mol) in 1 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser umgesetzt. Man hält 5 Min. auf 100° und verdünnt dann mit dem gleichen Volumen Wasser. Umkristallisieren aus Aceton/Methanol/Wasser 1:2:3 liefert 500 mg gelbe Nadelchen (47% d. Th.), die dann noch 2-mal aus Methylcyclohexan umkristallisiert werden. Der Schmp. liegt bei 138–139° (k. Th.).

$C_{22}H_{26}O_4N_4$ (410,5)	Ber. C 64,37	H 6,38	N 13,66
	Gef. » 64,41	» 6,31	» 13,98

Bis-thiosemicarbazon. DMDAc wird in Eisessig mit Thiosemicarbazid 5 Min. rückfließend gekocht. Anschließend verdünnt man mit dem gleichen Volumen Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Alkohol (50%) umkristallisiert. Man erhält so das Bisthiosemicarbazon als schwachgelbes Kristallpulver vom Schmp. 210° (Zers.).

$C_{12}H_{20}O_4N_6S_2$ (376,4)	Ber. C 38,28	H 5,35	N 22,33	S 17,03
	Gef. » 38,42	» 5,28	» 22,22	» 16,87

15. Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol *p*-Aminobenzoesäure. 200 mg DMDAc werden mit 200 mg *p*-Aminobenzoesäure in 10 ccm Eisessig 10 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Dann kühlt man die gelbe Lösung unter der Leitung ab und verdünnt mit dem gleichen Volumen Wasser. Den gelben, kristallinen Niederschlag kristallisiert man 2-mal aus Methanol/Wasser 1:1 um. Man erhält so 130 mg (43% d. Th.) goldgelbe Kriställchen vom Schmp. 150° (Zers.).

$C_{17}H_{19}O_7N$ (349,3)	Ber. C 58,45	H 5,48	N 4,01
	Gef. » 58,34	» 5,55	» 3,77

16. Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol *p*-Aminobenzoesäure-ester. 200 mg DMDAc geben in der bei der *p*-Aminobenzoesäure beschriebenen Art mit 200 mg Anästhesin 330 mg (Ausbeute fast quantitativ) Kondensationsprodukt. Man erhält es aus Aceton/Wasser 1:1 als intensivgelbes Kristallpulver vom Schmp. 96°. Das Produkt zeigt keine anästhetische Wirksamkeit auf der Zunge.

$C_{19}H_{23}O_7N$ (377,4)	Ber. N 3,71	Gef. N 3,47
----------------------------	-------------	-------------

17. Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol 4-Aminosalicylsäure (PAS). 100 mg DMDAc werden in Eisessig in der Hitze mit rund 100 mg PAS umgesetzt. Das beim Anspritzen mit Wasser ausgefallene Produkt (51 mg) wird

anschließend aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält ein gelboranges Kristallpulver, das sich ab 130° (k. Th.) zu bräunen beginnt und bei 146° unter starker Zersetzung schmilzt.

$C_{17}H_{19}O_8N$ (365,3) Ber. N 3,83 Gef. N 3,72

18. Hydrierte Derivate des DMDAc

α, α' -Dioxy-dihydromucensäure-diäthylester (= Dihydro-DMDAc). Man löst 2 g DMDAc in 100 ccm peroxydfreiem Dioxan unter leichtem Erwärmen, kühlt die Lösung mit fließendem Wasser und versetzt unter mechanischem Rühren mit Aluminiumamalgam²²⁾ aus 2 g Blattaluminium (entspr. 2 H). Dazu läßt man im Laufe von 45 Min. 10 ccm n/50-KCl-Lösung zutropfen. Die Lösung färbt sich gelb, während das Aluminiumamalgam langsam zerfällt. Nach 1,5 bis 2 Stunden ist die Reduktion beendet und man filtriert den Quecksilber-Aluminiumoxyd-Schlamm über einer Nutsche ab, die man vorher mit einer Lage Kiesolgur beschickt hat. Dann zieht man noch 2-mal mit je 100 ccm kochendem Dioxan aus. Die vereinigten Filtrate dampft man i. V. weitgehend ab und stellt den zurückbleibenden öligen Rückstand 24 Stunden in den Eisschrank. Danach sind 390 mg (15% d. Th.) Dihydro-DMDAc auskristallisiert. Umkristallisiert aus Cyclohexan (unter Zusatz von etwas Brockmann-Aluminiumoxyd zur Entfernung von anhaftenden Verunreinigungen) bildet der Dihydrokörper lange, weiße Nadeln vom Schmp. 92–94° (k. Th.).

$C_{10}H_{16}O_6$ (232,3) Ber. C 51,72 H 6,94
Gef. » 51,34, 51,39 » 6,63, 7,14

Bei der Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxid nimmt die Substanz 0,9 Mol Wasserstoff auf unter Bildung von α, α' -Dioxyadipinsäure-diäthylester vom Schmp. 104–106° (Koflor), identisch mit katalytisch durchhydriertem DMDAc.

Das Absorptionsspektrum in Alkohol zeigt ein Maximum bei 210 μ ($k = 30 \cdot 10^3$), was die symmetrische Lage der Doppelbindung wahrscheinlich macht.

Umsetzungen mit Kaliumpermanganat in Aceton, mit Perameisensäure²³⁾, mit Perphthalsäure in Chloroform und mit ätherischem Perhydrol im UV-Licht ließen keine Schleimsäurederivate entstehen.

19. *Dibenzoylderivat des Dihydro-DMDAc*. Man löst den Dihydro-DMDAc in wenig reinem, trockenem Pyridin und versetzt zunächst unter Kühlung mit frisch dest. Benzoylchlorid. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur entfernt man überschüssiges Benzoylchlorid durch Zugabe von Methanol, saugt die Lösungsmittel an der Pumpe ab und läßt den Rückstand in dünner Schicht an der Luft stehen. Nach einigen Tagen streicht man den von Öl durchsetzten, kristallinen Benzoylkörper auf Ton und kristallisiert anschließend aus Methanol oder Methylecyclohexan um. Man erhält weiße Nadeln vom Schmp. 107° (k. Th.).

$C_{24}H_{24}O_6$ (440,4) Ber. C 65,45 H 5,49
Gef. » 64,81 » 5,40

Die Umsetzung mit Silberbenzoat und Jod²⁴⁾ in trockenem Benzol ergab keinen Tetrabenzoylschleimsäureester.

20. *Mono-benzoylderivat des Dihydro-DMDAc*. 1 g DMDAc wird in das Dibenzoylderivat überführt und dann in 150 ccm reinem, peroxydfreiem Dioxan gelöst, mit 1 g Aluminium, das vorher amalgamiert wurde, und 10 ccm n/50-Kaliumchlorid-lösung hydriert. Den nach dem Abdampfen der Lösungsmittel zurückbleibenden, öligen Rückstand nimmt man in wenig Benzol auf, trocknet

²²⁾ F. L. Hahn, E. Thieler, Ber. 57, 671 (1924).

²³⁾ H. Witteoff, J. R. Roach und S. E. Miller, Am. Soc. 71, 2666 (1949).

²⁴⁾ Prévost, C. r. 196, 1129 (1933); 197, 1661 (1933).

gut mit geglühtem Natriumsulfat und chromatographiert dann an einer 20 cm langen Säule Aluminiumoxyd „Brockmann“. Am oberen Ende der Säule bleiben beim Entwickeln mit Benzol 2 schmale, braune Zonen hängen, während eine breitere, gelbe Zone rasch ins Filtrat wandert. Abdampfen des Benzols hinterläßt ein bräunliches Öl, das aus Methanol bei -70° kristallisiert. Man erhält so 80 mg kristallisiertes Produkt (6,2%), das anschließend noch einmal aus Petroläther ($40-50^\circ$) oder besser noch aus Pentan bei 0° umkristallisiert wird, weiße Nadeln, Schmp. 59° . Die Verbindung anästhesiert kräftig auf der Zunge.

$C_{17}H_{20}O_7$ (336,3)	Ber. C 60,70	H 6,00
	Gef. » 60,57	» 6,86

21. α,α' -Dioxyadipinsäure-diäthylester

650 mg DMDAe löst man heiß in 50 ccm reinem Isopropanol und kühlt dann rasch auf Zimmertemperatur ab. Dabei entsteht eine feine Suspension, die man mit 62 mg Palladiumoxyd, das in 10 ccm Isopropanol vorhydriert wurde, durchhydriert. Die Suspension klärt sich allmählich in dem Maße, wie der DMDAe in Lösung geht. Nach 120 ccm Wasserstoffaufnahme (Ber. 126 ccm) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Man destilliert das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus 70-proc. Alkohol um. So erhält man 245 mg weiße Nadeln (2-mal umkristallisiert), vom Schmp. $103-106^\circ$ (k. Th.).

$C_{10}H_{18}O_6$ (234,2)	Ber. C 51,27	H 7,75
	Gef. » 51,46	» 7,42

Der Ester polymerisiert sich beim Erhitzen im Schwefelsäurebad auf 200° in 30 Min. zu einem spröden, bräunlich gefärbten Glas.

22. α,α' -Dioxyadipinsäure

Man löst 95 mg α,α' -Dioxyadipinsäurediäthylester (erhalten durch katalytische Hydrierung von DMDAe) in der Kälte in 2 ccm 2-n-Kalilauge. Die Lösung, die anfänglich schwachgelb ist, dann aber farblos wird, säuert man nach etwa 15 Min. mit 2-n-Salzsäure an und dampft zur Trockne. Der Trockenrückstand wird 2-mal mit je 5 ccm Dioxan ausgekocht. Die Dioxanlösung bringt man auf ein Volumen von 3 ccm und versetzt mit dem doppelten Volumen Chloroform²⁵⁾. Im Eisschrank kristallisiert dann die noch durch die Razemform verunreinigte Mesoform der α,α' -Dioxyadipinsäure aus. Die so erhaltene Säure bildet weiße Nadeln vom Schmp. $162-165^\circ$, während der Schmp. für die reine Mesoform bei 174° , der für das Razemat bei 146° liegt.

$C_8H_{10}O_6$ (178,1)	Ber. C 40,45	H 5,66
	Gef. » 40,33	» 5,54

23. Hydrierung von DMDAe mit Zinkstaub in Eisessig/Pyridin. 1 g DMDAe wird in 10 ccm reinstem Pyridin gelöst, die gelbe Lösung mit je 2 ccm Eisessig und frisch dest. Acetanhydrid versetzt und dann mit 1 g Zinkstaub 15 Min. geschüttelt, wobei im Anfang leichte Erwärmung eintritt. Man gießt anschließend in 50 ccm 2-n-Schwefelsäure und äthert 3-mal mit je 50 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge hinterlassen nach dem Trocknen und Abdampfen ein braunes Öl, das sich im Wasserstrahlvakuum bei 160° im Kugelrohr destillieren läßt. Aus dem gelben Destillat setzen sich ganz wenig Nadeln ab, die abgesaugt und mit Petroläther vom Sdp. $40-60^\circ$ gewaschen, den Schmp. $83-84^\circ$ zeigen.

Das ölige Destillat wird in 3 ccm Methanol gelöst und mit 2 Plätzchen Ätzkali 15 Min. gekocht. Anschließend wird die braune Lösung mit 5 ccm Wasser verdünnt, das Methanol verjagt und mit 1 ccm conc. Salzsäure angesäuert. Der

²⁵⁾ G. Champétier, G. Beauvalet, Bull. 1949, 636.

kristalline Niederschlag, der sich dabei abscheidet, wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so weiße Nadeln, die bei 305° unter Zersetzung schmelzen (Schmp. der *trans*-Muconsäure = 305° Zcrs.)²⁶).

$C_6H_8O_4$ (142,1)	Ber. C 50,70	H 4,25
	Gef. » 50,58	» 4,29

Versuche, DMDAe mit Zinkstaub in Eisessig allein, mit und ohne Acetanhydrid, zu hydrieren, lieferten nur das Diacetylderivat des DMDAe.

24. α, α' -Dioxydihydromuconsäure-dimethylester²⁷)

1 g α, α' -Dioxymuconsäuredimethylester wird in 50 cem Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Man versetzt mit 1 g gelbem Quecksilberoxyd und erhitzt stärker. Bei 70° trübt sich die Lösung durch Abscheidung von metallischem Quecksilber. Man kocht kurz auf, läßt 10 Min. bei 100° und dampft dann nach Abtrennung des ausgeschiedenen Quecksilbers den überschüssigen Eisessig i. V. ab. Den braunen Rückstand nimmt man in wenig Aceton auf und läßt bei -70° kristallisieren. Man erhält so 75 mg leuchtend zitronengelbe Nadeln (8,6% d. Th.), die am Licht verblasen. Die Destillation des Filtrates i. V. liefert nur eine unbedeutende Menge des Körpers. Umkristallisieren aus Benzol oder Cyclohexan ergibt leuchtendgelbe Nadeln vom Schmp. 124°. Der Körper löst sich in 2-n-Kalilauge; seine Lösung in conc. Schwefelsäure wird beim leichten Erwärmen schön rosa.

$C_8H_8O_6$ (200,14)	Ber. C 48,01	H 4,03
	Gef. » 48,27	» 4,08

Bei der Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxyd nimmt die Substanz in 25 Min. 3,3 Mol Wasserstoff auf.

Die analoge Umsetzung des α, α' -Dioxymuconsäure-diäthylesters führte zu keinem kristallinen Derivat.

25. Ringschlußreaktionen

Furan- α, α' -dicarbonsäure-diäthylester²⁸). Man löst 1,15 g DMDAe in 5 cem conc. Schwefelsäure und läßt die gelbliche Lösung 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann gießt man auf Eis und filtriert den kristallinen Niederschlag ab (1,01 g = 95% d. Th.). Umkristallisieren aus Alkohol oder noch besser aus leicht-siedendem Petroläther ergibt Nadeln vom Schmp. 47° (k. Th.).

$C_{10}H_{12}O_6$ (212,2)	Ber. C 56,57	H 5,70
	Gef. » 56,47	» 5,95

Durch Kochen mit Ammonacetat in Eisessig wird nicht das entsprechende Pyrrolderivat gebildet. Der Ester polymerisiert sich beim Erwärmen mit Hexamethyldiamin zu einer hellgelben Masse, die Fäden zieht. Auch mit Glykol bildet er bei längerem Erhitzen ein Polymerisat.

Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Ausäthern noch einen Körper von lackmussaurem Charakter, der nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 1:4 weiße Nadelchen vom Schmp. 154° bildet und den Halbestoff der Furan-dicarbonsäure darstellt²⁹).

$C_8H_8O_5$ (184,1)	Ber. C 52,18	H 4,38	Aequ. 184
	Gef. » 52,41	» 4,72	» 195

²⁶) I. P. Ph. Chandrasena, Ch. K. Ingold, Soc. 121, 1314 (1922).

²⁷) Vgl. O. Th. Schmidt, H. Kraft, Ber. 74, 39 (1941).

²⁸) Vgl. O. Tollens, Yoder, Ber. 34, 3447 (1901).

²⁹) Vgl. Phelps, Hale, Am. 25, 453.

Furan- α,α' -dicarbonsäureester aus Diacetyl-DMDAe. 200 mg Diacetyl-DMDAe löst man in 5 ccm conc. Schwefelsäure und läßt die gelbe Lösung 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen bis sie farblos geworden ist. Dann gießt man auf Eis, filtriert den kristallinen Niederschlag ab und kristallisiert aus Alkohol um. Man erhält so 130 mg (= 97,5% d. Th.) Furandicarbonsäureester (Mischschmp.).

Furan- α,α' -dicarbonsäureester aus DMDAe und Silbersulfat. 400 mg DMDAe werden mit 600 mg Silbersulfat und 2 Spatelspitzen Kieselgur in einer Reibschale innig verrieben und das Gemenge dann aus einem Kugelrohr im Wasserstrahlvakuum destilliert. Bei 200° Luftbadtemperatur geht ein blaßgelbes Öl über, das beim Einstellen in Eiswasser erstarrt. Ausb. 281 mg (= 76% d. Th.). Man löst in 30 ccm über Natrium getrocknetem Benzol und chromatographiert an einer 20 cm langen Säule an „Brockmann“-Aluminiumoxyd, wo Verunreinigungen zurückbleiben, während der Furandicarbonsäureester durchläuft und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus Methanol oder Petroläther umkristallisiert wird. Schmp. gegen 42°, Mischschmp. 46–47°.

Ber. C 56,57	H 5,70
Gef. » 56,44	» 5,61

26. Furan- α,α' -dicarbonsäure-di-n-butylester. Man löst 300 mg α,α' -Dioxymuconsäure-di-n-butylester in 3 ccm conc. Schwefelsäure unter leichtem Erwärmen und gießt die gelbe Lösung dann sofort auf Eis. Der kristalline Niederschlag (275 mg = 98% d. Th.) wird aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert und schmilzt bei 39–40° (k. Th.)³⁰⁾.

$C_{14}H_{20}O_6$ (268)	Ber. C 62,67	H 7,51
	Gef. » 62,68	» 7,23

27. N-substituierte Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-ester

Allgemeines Vorgehen. α,α' -Dioxymuconsäureester wird in Eisessig gelöst und in der Hitze mit einem primären Amin kondensiert, indem man kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die gelb bis orangebraun gefärbte Lösung wird dann weitgehend eingedampft, unter der Leitung abgekühlt und vorsichtig mit Wasser angespritzt. Die höher schmelzenden Derivate fallen alsbald kristallin aus, während die niedrig schmelzenden sich zunächst als Öle abscheiden, die erst beim längeren Stehen im Eisessig kristallisieren. Verwendet man das Chlorhydrat einer Base zur Kondensation, so muß man durch einen Überschuß an Natriumacetat die Salzsäure als Natriumchlorid binden. Manche Aminverbindungen mit einer zweiten basischen Funktion ergeben basische Ester, die aus der essigsäuren Lösung erst beim Zugeben von Ammoniak ausfallen.

28. Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Bei der Kondensation von 200 mg DMDAe mit 200 mg Ammonacetat erhält man 175 mg (95% d. Th.) des Pyrrolesters. Aus Aceton/Wasser 1:2, 2-mal umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 77–78°. Sie bildet weiße Nadeln, die auf der Zunge Lokalanästhesie³¹⁾ erzeugen.

$C_{10}H_{13}O_4N$ (211,2)	Ber. C 56,87	H 6,20	N 6,63
	Gef. » 57,14	» 6,12	» 6,63

29. Pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-di-n-butylester. Man kondensiert 100 mg α,α' -Dioxymuconsäure-di-n-butylester in 5 ccm Eisessig mit 500 mg Ammonacetat.

³⁰⁾ Vgl. Tollens, Yoder, l. c.

³¹⁾ Siehe Anm. 12; (C 1930, I 2092).

Man kristallisiert einmal aus Methanol/Wasser 1:1 und einmal aus Petroläther bei -50° um. Man erhält so 90 mg (96% d. Th.) weiße Nadelchen, die bei 32° (k. Th.) schmelzen und keine Lokalanästhesie erzeugen.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (276,3)	Ber. C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef. » 62,77	» 7,39	» 5,22

30. *Pyrrrol- α,α' -dicarbonsäure-di-sec.-butylester*. Die Kondensation von 100 mg α,α' -Dioxymuconsäure-di-sec.-butylester in 5 ccm Eisessig mit 500 mg Ammonacetat liefert nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 1:1 bei -10° 70 mg weiße Nadelchen vom Schmp. 60° (k. Th.) (75% d. Th.), sehr leicht löslich in Petroläther. Die Substanz erzeugt keine Lokalanästhesie.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber. C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef. » 63,31	» 7,47	» 5,31

31. Die freie *Pyrrrol- α,α' -dicarbonsäure*³²⁾ kann in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden, wenn man den Diäthylester mit 2-n-Lauge bis zur vollständigen Lösung kocht und dann ansäuert. Sie bildet ein weißes Kristallpulver (aus Alkohol oder Wasser), das sich beim Erhitzen über 250° zersetzt.

$C_6H_5O_4N$ (155,1)	Ber. N 9,03	Aequ. 77,5
	Gef. » 8,94	» 82

32. *N-Methyl-pyrrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester*. 1,15 g DMDAe werden heiß in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 1,5 g Methylaminchlorhydrat in 10 ccm gesättigter Natriumacetatlösung kondensiert. Man dampft auf 5 ccm ein und versetzt mit 10 ccm Wasser. Über Nacht scheiden sich im Eisschrank 930 mg weiße, verfilzte Nadelchen aus (83% d. Th.). Aus Methanol/Wasser bei -30° umkristallisiert schmilzt das Produkt bei 31° . Im UV-Licht fluoresziert die Substanz intensiv gelbgrün. Sie ruft auf der Zunge schwache Lokalanästhesie hervor.

$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,2)	Ber. C 58,65	H 6,71	N 6,22
	Gef. » 58,75	» 6,91	» 6,10

33. *N-Äthyl-pyrrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester*. 200 mg DMDAe werden mit 500 mg Äthylaminchlorhydrat und 500 mg kristallisiertem Natriumacetat in 10 ccm Eisessig kondensiert. Man erhält 180 mg (87% d. Th.) weiße Nadeln (aus Methanol oder Petroläther bei -30° umkristallisiert) vom Schmp. $43,5^{\circ}$ (k. Th.).

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,3)	Ber. C 60,24	H 7,16	N 5,85
	Gef. » 60,52	» 7,31	» 5,56

34. *N-(i-Propyl)-pyrrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester*. 200 mg DMDAe werden mit 0,5 ccm i-Propylamin in 5 ccm Eisessig umgesetzt. Nach dem Anspritzen mit Wasser wird das Produkt aus der verd. Lösung durch Zugabe von festem Natriumbromid vollends ausgesalzen. Beim Abkühlen auf -10° erhält man dabei eine fast quantitative Ausbeute an kristallisiertem Rohprodukt. Man filtriert ab und kristallisiert nach dem Trocknen aus Petroläther ($30-40^{\circ}$) bei -10° um. Der Ester bildet weiße Nadeln, die bei 46° (k. Th.) schmelzen und im UV-Licht eine violette Fluoreszenz zeigen.

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,3)	Ber. C 61,64	H 7,56	N 5,53
	Gef. » 61,92	» 7,33	» 5,49

³²⁾ Vgl. G. Ciamician und P. Silber, Ber. 19, 1959 (1886); Ber. 20, 2594 (1887); vgl. E. Fischer, Ber. 46, 2506 (1913).

35. *N*-(*n*-Butyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 1 ccm *n*-Butylamin kondensiert, liefern 197 mg (88% d. Th.) des Pyrrolderivates, das umkristallisiert aus Methanol/Wasser 1:1 bei 33–34° schmilzt.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber. C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef. » 63,07	» 7,92	» 5,06

36. *N*-(*i*-Butyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 0,5 ccm *i*-Butylamin kondensiert, ergeben 185 mg (83% d. Th.) Pyrrolester, der nach dem Chromatographieren aus Benzol an Aluminiumoxyd „Brockmann“ nochmals umkristallisiert wurde aus Methanol bei –30°. Die Substanz bildet dann weiße Nadeln vom Schmp. 37–38° (k. Th.).

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber. C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef. » 62,90	» 7,52	» 5,31

37. *N*-Cyclohexyl-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Die Kondensation von 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 0,5 ccm Cyclohexylamin ergibt nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol bei –30° 100 mg weiße Nadelchen (39% d. Th.), die bei 41° (k. Th.) schmelzen.

$C_{14}H_{23}O_4N$ (293,4)	Ber. C 65,49	H 7,90	N 4,77
	Gef. » 65,45	» 7,77	» 4,67

38. *N*-Allyl-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig werden mit 1 ccm Allylamin zur Umsetzung gebracht. Beim Verdünnen mit Wasser scheiden sich weiße, verfilzte Nadeln aus (210 mg = 96% d. Th.), die aus Methanol umkristallisiert bei 60° schmelzen. Die Fluoreszenz der Substanz im UV-Licht ist blauweiß. Sie ruft nur ganz schwache Gefühllosigkeit auf der Zunge hervor.

$C_{12}H_{17}O_4N$ (251,3)	Ber. C 62,14	H 6,82	N 5,57
	Gef. » 62,51	» 7,02	» 5,63

38a. *N*-Allyl-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure. 200 mg *N*-Allyl-pyrrol-dicarbonsäure-ester werden in 2 ccm Methanol gelöst und mit 3 ccm 2-*n*-Kalilauge versetzt. Man erwärmt gelinde und läßt dann 3 Stunden stehen. Anschließend verjagt man das Methanol und säuert mit 3 ccm 2-*n*-Schwefelsäure an. Den Niederschlag kristallisiert man wiederholt aus Methanol/Wasser 1:1 um. Man erhält schließlich 77 mg eines rein weißen Kristallpulvers, das sich ab 240° dunkel färbt und sich bei 252° lebhaft zersetzt.

$C_8H_9O_4N$ (195,2)	Ber. C 55,38	H 4,65	N 7,17
	Gef. » 54,76	» 4,66	» 7,20

39. *N*-Benzyl-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Die Kondensation von 200 mg DMDAe mit 0,5 ccm Benzylamin in 10 ccm Eisessig ergibt 250 mg des Pyrrolesters (96% d. Th.), der zunächst ölig anfällt, nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei –30° aber weiße Nadeln vom Schmp. 58° bildet.

$C_{17}H_{19}O_4N$ (301,3)	Ber. C 67,76	H 6,36	N 4,65
	Gef. » 67,18	» 6,87	» 4,60

40. *N*-Amino-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Die Kondensation von 1,15 g DMDAe in 5 ccm Eisessig mit 5 ccm 50-proc. Hydrazinhydrat liefert 800 mg (71% d. Th.) gelbe Nadeln, die aus Alkohol/Wasser 1:1 oder Petroläther (60°) oder Cyclohexan umkristallisiert, bei 80° (k. Th.) schmelzen. Der Körper fluoresziert im UV-Licht gelb und zersetzt sich am Licht. Er ist nur ganz

schwach basisch, unlöslich in 2-n-Essigsäure, bildet mit Benzaldehyd kein Azomethin und läßt sich mit einem weiteren Mol DMDAc nicht zu einem N,N'-Dipyrrolderivat kondensieren. Seine alkoholische Lösung gibt keine Fichtenspanreaktion, während bei der Zinkstaubdestillation Produkte auftreten, die eine purpurne Fichtenspanreaktion geben. In Alkohol mißlingt die Kondensation³³⁾.

$C_{10}H_{14}O_4N_2$ (226,2)	Ber. C 53,09	H 6,24	N 12,39
	Gef. » 52,90	» 6,24	» 12,70

41. *N*-(β -Aminoäthyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. 100 mg DMDAc werden in 3 ccm Eisessig mit 0,2 ccm Äthylendiamin kondensiert. Beim vorsichtigen Anspritzen mit Wasser fällt zunächst etwas unveränderter DMDAc aus, von dem abfiltriert wird. Man macht dann mit 2-n-Ammoniak ammoniakalisch und gewinnt nach 12 Stunden Stehen im Eisschrank 50 mg weiße Nadelchen (45% d. Th.), die aus Petroläther umkristallisiert werden und dann bei 116° (k. Th.) schmelzen.

$C_{12}H_{18}O_4N_2$ (254,3)	Ber. C 56,68	H 7,14	N 11,02
	Gef. » 56,70	» 7,22	» 10,20

42. *N*-(β -Oxyäthyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Man kondensiert 500 mg DMDAc mit 1 ccm „Colamin reinst“ in 10 ccm Eisessig. Nach dem Verdünnen mit Wasser bleibt der Ansatz bei -5° 12 Stunden stehen. So erhält man 400 mg (72% d. Th.) weiße Nadeln, die aus ganz leicht siedendem Petroläther bei -10° umkristallisiert werden und dann bei 57° (k. Th.) schmelzen. Der lokalanästhetische Effekt auf der Zunge ist bemerkenswert stark.

$C_{12}H_{17}O_5N$ (255,3)	Ber. C 56,46	H 6,71	N 5,49
	Gef. » 56,47	» 6,30	» 5,79, 5,47

43. Benzoylverbindung von *N*-(β -Oxyäthyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester. Man benzoyliert 200 mg *N*-(β -Oxyäthyl)-pyrrol- α,α' -dicarbonsäure-diäthylester gelöst in 5 ccm trockenem Pyridin mit 2 ccm Benzoylchlorid. Nach Stehen über Nacht gießt man in Eiswasser, äthert das ausgefallene Öl aus, wäscht neutral, trocknet und dampft den Äther ab. Den Rückstand chromatographiert man aus Benzol an Aluminiumoxyd nach Brockmann und kristallisiert anschließend aus Petroläther (30-40°) bei -20° um. Man erhält 100 mg weiße Nadelchen vom Schmp. 50° (k. Th.), die keinen lokalanästhetischen Effekt zeigen.

$C_{19}H_{21}O_6N$ (359,2)	Ber. C 63,47	H 5,89	N 3,90
	Gef. » 63,45	» 6,06	» 3,93

44. α,α' -Dicarbäthoxy-pyrrol-*N*-essigsäure. Durch Kondensation von DMDAc mit Glykokoll in Eisessiglösung erhält man ein weißes Kristallpulver vom Schmp. 172° (aus 50-proc. Alkohol). Bei der Zinkstaubdestillation bildet sich ein Öl, das eine blaurote Fichtenspanreaktion gibt.

$C_{15}H_{15}O_6N$ (269,2)	Ber. C 53,55	H 5,62	N 5,20
	Gef. » 53,84	» 5,83	» 5,29

45. α,α' -Dicarbäthoxy-pyrrol-*N*-essigsäuremethylester. 0,23 g DMDAc werden mit 0,25 g Glykokollmethylester-chlorhydrat und 0,25 g kristallisiertem Natriumacetat in 5 ccm Eisessig 5 min lang unter Rückfluß gekocht. Man erhält beim Verdünnen mit Wasser und Kühlen in Eis 250 mg (88% d. Th.) weiße Nadelchen, die, aus Aceton/Wasser 1:2 bei -30° umkristallisiert, den Schmp. 51° zeigen.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3)	Ber. C 55,12	H 6,05	N 4,95
	Gef. » 55,52	» 6,00	» 4,77

³³⁾ Vgl. C. Bülow, Ber. 35, 4311 (1902); Th. Curtius, J. pr. 50. 519 (1894).

46. α, α' -Dicarbäthoxyppyrrrol-*N*-(β -propionsäure). Durch Kondensation von DMDAc mit β -Alanin in Eisessig erhält man diese Pyyrrrol-Verbindung. Sie bildet, aus Alkohol/Wasser 1:3 umkristallisiert lange, weiße Nadeln, die nach 2-maligem Umkristallisieren bei 160–162° schmelzen. Im UV-Licht fluoresziert das Produkt schwach blauweiß.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3)	Ber. C 55,12	H 6,05	N 4,95
	Gef. » 55,13	» 6,23	» 5,18

47. *dl*- α, α' -Dicarbäthoxyppyrrrol-*N*-(α -propionsäure). Man kondensiert DMDAc in Eisessig mit *dl*-Alanin. Das Produkt bildet nach dem Umkristallisieren aus 50-proc. Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 137–138°.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3)	Ber. C 55,12	H 6,05	N 4,95
	Gef. » 55,06	» 6,16	» 4,82

48. *dl*- α, α' -Dicarbäthoxyppyrrrol-*N*-(α -buttersäure). 100 mg DMDAc werden mit 100 mg *dl*- α -Aminobuttersäure in 5 ccm Eisessig kondensiert. Aus Aceton/Wasser 1:1 umkristallisiert erhält man 60 mg gelbliche Blättchen (47% d. Th.), die anschließend noch einmal aus Cyclohexan umkristallisiert werden. Der Schmp. liegt dann bei 136°.

$C_{14}H_{19}O_6N$ (297,3)	Ber. C 56,56	H 6,44	N 4,71
	Gef. » 56,59	» 6,59	» 4,68

49. α, α' -Dicarbäthoxyppyrrrol-*N*-(ϵ -capronsäure) (I). 1,15 g DMDAc, gelöst in 10 ccm Eisessig, werden mit 1,0 g ϵ -Aminocapronsäure (Schmp. 204–205°) kondensiert. Man erhält 1,55 g (96% d. Th.) weiße, verfilzte Nadeln beim Umkristallisieren, wobei man in 50-proc. Alkohol bei 30–50° löst und bei 0° kristallisieren läßt. Die Verbindung schmilzt bei 64°. Im UV-Licht zeigt sie eine grüne Fluoreszenz. Bei der Zinkstaubdestillation erhält man ein gelbes Öl, das eine violette Fichtenspan-Reaktion zeigt und mit ätherischer Sublimatlösung eine weiße Fällung ergibt.

$C_{16}H_{23}O_6N$ (325)	Ber. C 59,06	H 7,12	N 4,31
	Gef. » 59,03	» 6,89	» 4,38

50. *N, N'*-Tetramethylen-bis-(2,5-dicarbäthoxyppyrrrol). 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 1 ccm reinstem Putrescin kondensiert. Die bei Wasserzusatz ausfallende Verbindung kristallisiert man 4-mal aus Methanol/Wasser 2:3 unter Zusatz von etwas Tierkohle um. Man erhält so 80 mg weiße Kristalle (39% d. Th.) vom Schmp. 110°.

$C_{24}H_{32}O_6N_2$ (476,5)	Ber. C 60,49	H 6,76	N 5,88
	Gef. » 60,39	» 6,16	» 5,97

51. *N, N'*-Hexamethylen-bis-(2,5-dicarbäthoxyppyrrrol) (II). 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 500 mg Hexamethyldiamin kondensiert. Man erhält 42 mg (19% d. Th.) weiße Nadeln, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 110° schmelzen. Die Fluoreszenz im UV-Licht ist grünlichweiß.

$C_{26}H_{36}O_6N_2$ (504,6)	Ber. C 61,89	H 7,19	N 5,56
	Gef. » 62,32	» 7,15	» 5,65

52. *N*-Phenyl-2,5-dicarbäthoxyppyrrrol. 700 mg DMDAc werden in 5 ccm Eisessig mit 1 g Anilin, das frisch über Zinkstaub destilliert ist, und 2 ccm Wasser kondensiert. Nach dem Anspritzen mit Wasser erhält man 850 mg Rohprodukt (98% d. Th.), das aus Alkohol (50%) oder Aceton/Wasser 1:1 umkristallisiert wird und schwach gelbliche Blättchen vom Schmp. 117° darstellt. Die Zinkstaubdestillation liefert rötliche Kristalle, die eine violette Fichtenspan-Reaktion geben.

$C_{16}H_{17}O_4N$ (287,3)	Ber. C 66,88	H 5,96	N 4,88
	Gef. » 67,06	» 5,94	» 5,23

53. *N*-Phenyl-2,5-pyrrol-dicarbon säuremethylester⁴). Bei der Kondensation von α, α' -Dioxymuconsäuredimethylester (DMDM) in Eisessig mit frisch über Zinkstaub destilliertem Anilin entsteht die Verbindung direkt, die, aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert, Blättchen vom Schmp. 110° bildet.

$C_{14}H_{13}O_4N$ (259,3)	Ber. C 64,86	H 5,06	N 5,40
	Gef. » 64,57	» 5,24	» 5,73

54. *N*-(*p*-Diphenyl)-2,5-dicarbäthoxyppyrol. 200 mg DMDAc werden in 5 ccm Eisessig mit 200 mg 4-Aminodiphenyl kondensiert. Man erhält aus der mit dem gleichen Volumen Wasser versetzten Lösung 280 mg Pyrrolester (89% d. Th.), der aus Methanol bei -30° in schwach-gelblichen Nadeln vom Schmp. 101° kristallisiert.

$C_{22}H_{21}O_4N$ (363,4)	Ber. C 72,71	H 5,83	N 3,86
	Gef. » 73,05	» 6,02	» 3,93

55. *N*-(α -Naphthyl)-2,5-dicarbäthoxyppyrol. Bei der Kondensation von 250 mg DMDAc mit 200 mg α -Naphthylamin in 10 ccm Eisessig entstehen 355 mg Rohprodukt (97% d. Th.), die 5-mal aus Methanol/Wasser 1:1 unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden. Die Verbindung bildet weiße Kristalle vom Schmp. 136°. Ihre Fluoreszenz im UV-Licht ist blauweiß.

$C_{20}H_{19}O_4N$ (337,4)	Ber. C 71,20	H 5,68	N 4,15
	Gef. » 71,18	» 5,95	» 4,11

56. *N*-(β -Naphthyl)-2,5-dicarbäthoxyppyrol. Man kondensiert 250 mg DMDAc mit 200 mg β -Naphthylamin in 10 ccm Eisessig. Dabei erhält man eine fast quantitative Ausbeute an Rohprodukt, die man 5-mal aus Wasser/Methanol 1:1 unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Die weißen Kristalle schmelzen dann bei 146°. Ihre Fluoreszenz im UV-Licht ist hellgelb.

$C_{20}H_{19}O_4N$ (337,4)	Ber. C 71,20	H 5,68	N 4,15
	Gef. » 71,46	» 5,70	» 4,18

57. *N*-Trimethoxyphenyl-äthyl-2,5-dicarbäthoxyppyrol. 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 200 mg Mescaline (Trimethoxy-phenylamino-äthylchlorhydrat) unter Zusatz von 3 ccm gesättigter Natriumacetatlösung kondensiert. Man erhält 340 mg Substanz (97% d. Th.). Aus Methanol umkristallisiert bildet die Verbindung lange, weiße Nadeln vom Schmp. 91°.

$C_{21}H_{27}O_7N$ (405,4)	Ber. C 62,21	H 6,71	N 3,46
	Gef. » 62,15	» 6,80	» 3,52

58. *N*-(3-Carboxy-4-oxy-phenyl)-2,5-dicarbäthoxyppyrol. 100 mg DMDAc werden mit 100 mg 5-Aminosalicylsäure in 5 ccm Eisessig kondensiert. Das beim Anspritzen mit Wasser ausfallende, noch rötlich gefärbte, kristalline Produkt kristallisiert man anschließend aus Methanol/Wasser 1:2 um. Man erhält 107 mg (71% d. Th.) weiße, verfilzte Nadelchen, die bei 171,5° (k. Th.) schmelzen.

Die Verbindung reagiert lackmussauer und besitzt einen herben Geschmack. Ihre Lösung in Methanol färbt sich mit methanolischer Eisenchloridlösung tief blauviolett (5-Aminosalicylsäure ergibt eine rotviolette Färbung). Die Fluoreszenz der Verbindung im UV-Licht ist himmelblau.

$C_{17}H_{17}O_7N$ (347,3)	Ber. C 58,79	H 4,93	N 4,03
	Gef. » 59,09	» 4,72	» 3,99

59. *N*-(3-Oxy-4-carboxy-benzyl)-2,5-dicarbäthoxyppyrol. Man kondensiert 100 mg DMDAc in 5 ccm Eisessig mit 100 mg 4-Aminomethyl-salicylsäure (PAMSA)³⁴). Beim vorsichtigen Verdünnen der gelben Lösung mit dem doppelten

³⁴) R. Kuhn, F. Zilliken, H. Trischmann, Ber. 83, 304 (1950).

Volumen Wasser kristallisiert in quantitativer Ausbeute das Pyrrol-derivat aus. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 1:3 erhält man weiße Nadeln, die bei 170° (k. Th.) schmelzen. Die methanolische Lösung wird durch Eisenchlorid in Methanol blauviolett gefärbt.

$C_{18}H_{19}O_7N$ (361,3)	Ber. C 59,83	H 5,30	N 3,88
	Gef. » 59,98	» 5,67	» 3,90

60. *N*-(4-Sulfonamido-benzyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrrol. 200 mg DMDAc kondensiert man in 10 ccm Eisessig unter Zugabe von 3 ccm gesättigter Natriumacetatlösung mit 300 mg 4-Sulfonamido-benzylaminchlorhydrat (Marfanil). Man verdünnt anschließend mit dem doppelten Volumen Wasser und kristallisiert das in nahezu quantitativer Ausbeute auskristallisierte Rohprodukt nach dem Trocknen aus Benzol um. Man erhält weiße Nadeln vom Schmp. 126° (k. Th.). Die Schmelze erstarrt glasartig.

$C_{17}H_{20}O_6N_2S$ (380,4)	Ber. C 53,67	H 5,30	N 7,37	S 8,42
	Gef. » 53,46	» 5,15	» 7,45	» 8,14

61. *N*-(2-Diphenylenoxyd)-2,5-dicarbäthoxypyrrrol. 200 mg DMDAc in 10 ccm Eisessig kondensiert man mit 200 mg 2-Aminodiphenylenoxyd. Man erhält 150 mg (46% d. Th.) Pyrrolester, der aus Methanol in schwach gelblichen Nadelchen kristallisiert, die nach vorausgehendem Sintern bei 126° schmelzen.

$C_{22}H_{19}O_5N$ (377,4)	Ber. C 70,02	H 5,07	N 3,71
	Gef. » 70,13	» 5,05	» 3,72

62. *N*-(*p*-Aminophenyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrrol. 300 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 300 mg *p*-Phenylendiamin kondensiert. Das Rohprodukt (etwa 350 mg) wird mit 2-*n*-Salzsäure ausgekocht und das Filtrat dann ammoniakalisch gemacht. Der basische Pyrrolester wird anschließend aus Methanol umkristallisiert, wobei er lange, weiße Nadeln bildet, die bei 116° schmelzen.

$C_{16}H_{18}O_4N_2$ (302,3)	Ber. C 63,56	H 6,00	N 9,27
	Gef. » 63,31	» 5,96	» 9,18

Eine Weiterkondensation mit noch 1 Mol DMDAc zu einem *N,N'*-(*p*-Phenylen)-bis-pyrrol-Derivat führte zu keinem analysenreinen Produkt.

63. *N,N'*-(*p,p'*-Diphenyl)-bis-(2,5-dicarbäthoxypyrrrol). 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 100 mg Benzidin (reinst) kondensiert. Die Lösung wird dabei vorübergehend blutrot. Man spritzt mit Wasser an und kristallisiert dann aus Alkohol um, wobei man ein schwach oranges Kristallpulver vom Schmp. 207° (Zers.) erhält.

$C_{32}H_{32}O_8N_2$ (572,6)	Ber. C 67,12	H 5,63	N 4,89
	Gef. » 67,52	» 5,77	» 5,10

64. 3-Oxy-2-methyl-chinoxalin⁹). Beim Zusammengeben von Brenztraubensäure-ester mit *o*-Phenylendiamin in Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bildet sich bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten das Chinoxalin-derivat. Der Brenztraubensäure-methylester reagiert dabei am besten, während z. B. der Benzylester schlechtere Ausbeuten ergibt.

Aus 5 g Brenztraubensäure-methylester, gelöst in 10 ccm Äther, und 5 g *o*-Phenylendiamin in 15 ccm Äther und 20 ccm Dioxan erhält man 5 g weiße Nadeln, die sich aus der gelb gefärbten und warm gewordenen Lösung innerhalb 15 min abscheiden (63% d. Th.). Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran ergibt lange, verfilzte, weiße Nadeln vom Schmp. 245°—246° unter leichter Zersetzung. Die Fluoreszenz der Verbindung im UV-Licht ist blau.

Aus 5 g Brenztraubensäure-benzyl-ester gewinnt man auf die gleiche Weise 1 g 3-Oxy-2-methyl-chinoxalin (22% d. Th., bezogen auf den Ester).

$C_9H_9ON_2$ (160,2)	Ber. C 67,48	H 5,03	N 17,49
	Gef. » 67,09	» 4,85	» 17,47

65. 3-Oxy-2-brommethyl-chinoxalin. Man läßt 5 g Brombrenztraubensäure-methylester, der mit 10 ccm trockenem Äther verdünnt ist, mit 5 g o-Phenylendiamin in 25 ccm Dioxan reagieren. Die Lösung wird dunkelrot, und unter leichter Erwärmung scheidet sich die Verbindung in feinen Nadelchen ab. Man fügt noch 25 ccm Äther hinzu und saugt nach 1 Stunde ab (Ausb. 7 g). Aus Alkohol umkristallisiert bildet die Verbindung weiße Nadeln vom Schmp. 233° unter Rotfärbung und Zersetzung. Die Substanz fluoresziert nicht im UV-Licht. Erhitzen in alkoholischer Lösung mit Triäthylamin ergibt eine blutrote Färbung.

$C_9H_7ON_2Br$ (239,1)	Ber. C 45,21	H 2,95	N 11,72	Br 33,43
	Gef. » 45,24	» 3,06	» 11,90	» 33,90

66. Phenylhydrazon des 3-Oxy-2-chinoxalyl-aldehyds¹⁰). 500 mg 2-Brommethyl-3-oxychinoxalin werden in 20 ccm Eisessig heiß gelöst und mit 2 ccm dest. Phenylhydrazin in 10 ccm Wasser 5 Min. gekocht. Beim Erkalten kristallisiert das Phenylhydrazon in roten Nadeln aus (290 mg). Aus Eisessig umkristallisiert erhält man kupferrote, verfilzte Nadeln; die Substanz schmilzt bei 290° u. Zers. In conc. Schwefelsäure löst sie sich mit tief violetter Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in weinrot umschlägt.

$C_{15}H_{12}ON_4$ (264,1)	Ber. N 21,24	Gef. N 21,16
----------------------------	--------------	--------------

67. 2,2'-Äthylens-bis-(3-oxychinoxalin) (IV). 200 mg DMDAc werden mit 200 mg o-Phenylendiamin und 10 ccm Eisessig kondensiert. In heftiger Reaktion scheidet sich schon in der Hitze ein orangefarbenes, kristallisiertes Produkt aus. Man kristallisiert anschließend aus Eisessig um und erhält 220 mg (80% d. Th.) eines gelborangen Kristallpulvers, von lebhaft grüner Fluoreszenz im UV-Licht, das sich in conc. Schwefelsäure blutrot löst. Der Schmp. der Substanz liegt bei 327° nach vorausgehendem Sintern.

$C_{18}H_{14}O_2N_4$ (318,3)	Ber. C 67,91	H 4,43	N 17,60
	Gef. » 68,04	» 4,67	» 17,32

68. 3-Oxy-2-methyl-6,7-benzochinoxalin (III). Die Kondensation von 200 mg 2,3-Naphthylendiamin und 500 mg Brenztraubensäure-methylester in 5 ccm Tetrahydrofuran ergibt 186 mg zitronengelbe Nadelchen (70% d. Th., bezogen auf das Diamin), die aus Dioxan umkristallisiert bei 295° (u. Zers.) schmelzen. Die Lösung in conc. Schwefelsäure ist dunkelrotbraun.

$C_{12}H_{10}ON_2$ (210,2)	Ber. N 13,33	Gef. N 13,11
----------------------------	--------------	--------------

69. 3-Oxy-2-brommethyl-6,7-benzochinoxalin (III). Die Kondensation von 200 mg Naphthylendiamin-(2,3) mit 0,5 ccm Brombrenztraubensäure-methylester in 5 ccm Tetrahydrofuran ergibt 360 mg (95% d. Th., Rohprodukt) gelbe Kristallmasse. Man muß bei der Kondensation, die unter Selbsterwärmung verläuft, kühlen, sonst tritt leicht Zersetzung unter Dunkelrotfärbung ein. Beim Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran ist ebenfalls für kurze Erhitzungsdauer zu sorgen. Die Verbindung zersetzt sich ab 230° ohne deutlichen Schmelzpunkt.

$C_{12}H_9ON_2Br$ (289,1)	Ber. C 54,00	H 3,14	N 9,69	Br 27,64
	Gef. » 54,03	» 3,20	» 9,75	» 27,83

Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß

Von Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe

(Aus dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingegangen am 3. November 1950)

Wie schon F. Mylius¹⁾ ²⁾ im Jahre 1884 feststellte, enthalten die grünen Schalen der Walnuß kein Juglon, sondern Hydrojuglon, das zur Zeit der Reife in gebundener Form vorliegt. A. Bernthsen und A. Semper³⁾ vermuteten, daß es sich hierbei um Glykoside des Hydrojuglons handeln könnte. Eine Isolierung des gebundenen Hydrojuglons wurde nicht unternommen. F. Wokes und Mitarbeiter⁴⁾ beobachteten bei der Bestimmung des Vitamin-C-Gehaltes verschiedener Walnußgewebe, daß neben Ascorbinsäure noch eine zweite Substanz mit hohem Reduktionsvermögen vorhanden ist, die sie als „apparent vitamin C“ bezeichneten. Sie stellten fest⁵⁾, daß bei der Einwirkung von Jodlösung auf salzsaure alkoholische Extrakte aus ruhenden Knospen und Kätzchen von *Juglans regia* eine gelbe ätherlösliche Verbindung entsteht, deren Absorptionsspektrum mit dem des Juglons identisch ist. Sie vermuteten, daß es sich bei dem „apparent vitamin C“ um einen Ester des Hydrojuglons handle.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung eines Naphthochinonfarbstoffs aus Fusarien, der in diesen Pilzen teilweise in reduzierter, wasserlöslicher Form vorliegt⁶⁾, haben wir uns mit der Hydrojuglonverbindung aus Walnußschalen befaßt, die nach den Angaben von Mylius²⁾ ebenfalls wasserlöslich sein mußte.

Um die Hydrojuglon-Verbindung aus den Nußschalen zu extrahieren, haben wir diese unzerkleinert mit sehr verdünnter Salzsäure ausgezogen. Der Salzsäurezusatz verhindert, wie schon Mylius⁷⁾ angenommen hat, die fermentative Bildung von Juglon. Aus den mit Ammonsulfat versetzten salzsauren Auszügen läßt sich die

¹⁾ Ber. **17**, 2411 (1884).

²⁾ Ber. **18**, 2567 (1885).

³⁾ Ber. **18**, 203 (1885).

⁴⁾ F. Wokes und R. Melville, Biochem. J. **45**, 343 (1949); Biochem. J. **43**, 585 (1948); F. Wokes, R. Melville, J. G. Organ und E. M. James, Biochem. J. **39**, XXV (1945); F. Wokes, J. G. Organ, E. M. James und R. Melville, Nature **154**, 669 (1944); R. Melville, F. Wokes und J. G. Organ, Nature **152**, 447 (1943).

⁵⁾ C. Daglish und F. Wokes, Nature **162**, 179 (1948).

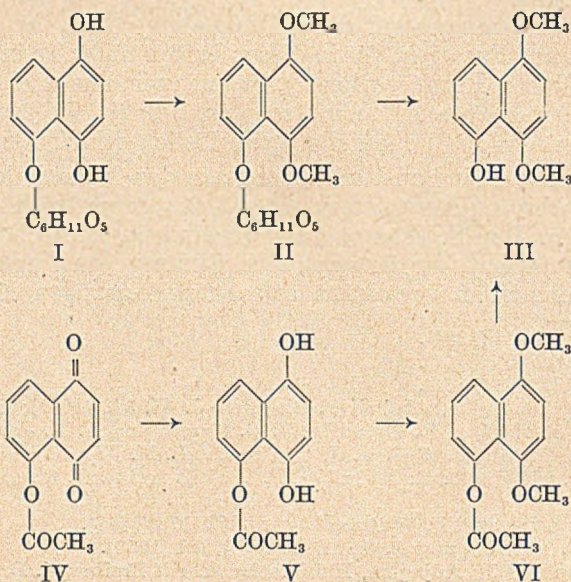
⁶⁾ H. W. Ruelius und A. Gauhe, A. **570**, 121 (1950).

⁷⁾ Juglon und Hydrojuglon, Habilitationsschrift Freiburg i. Br. 1885.

Hydrojuglon-Verbindung mit Lösungsmitteln wie Isopropylalkohol oder n-Butanol ausschütteln. Die Isopropanol-Lösung liefert beim Einengen i. V. eine kristallisierte Substanz. Beim Umkristallisieren aus Wasser erhält man Prismen vom Schmp. 216° (Zers.), die die Zusammensetzung $C_{16}H_{18}O_8$ haben. Der schwachbittere Geschmack der Substanz erinnert an den des gelben Häutchens, das den reifen Nußkern einhüllt. Die Verbindung ist linksdrehend ($[\alpha]_D^{21} = -96,7^{\circ}$ in Methanol), sie liefert bei der hydrolytischen Spaltung 1 Mol Glucose. Das Aglucon hat demnach die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3$. Bei der Dehydrierung mit Ferrichlorid wird unter Abspaltung des Glucoserestes 1 Mol Juglon $C_{10}H_6O_3$ gebildet. Auch durch Einwirkung von Chromsäure oder saurer Jodlösung entsteht Juglon. Die Verbindung ist also ein Glucosid des Hydrojuglons.

Um die Stellung des Glucoserestes zu bestimmen, haben wir das Hydrojuglon-glucosid mit Diazomethan methyliert. Der gebildete Dimethyläther ergab bei der sauren Hydrolyse ein Dimethoxynaphthol $C_{10}H_8(OCH_3)_2$ vom Schmp. 156° . Dieses erwies sich als das noch unbekannte 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (III). Der Glucoserest muß demnach im Hydrojuglon-glucosid in 5-Stellung stehen (Formel I).

Das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin stellten wir zum Vergleich auf folgendem Wege her: 5-Acetoxy-naphthochinon-1,4 (Acetyljuglon IV)³⁾ wurde katalytisch zum entsprechenden Hydrochinon



(V) reduziert und dieses mit Diazomethan zum 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (VI) umgesetzt. Durch saure Verseifung erhielten wir das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (III).

Die außerordentlich leicht verlaufende Dehydrierung und die glatte Bildung des Dimethyläthers sprechen dafür, daß das kristallisierte Hydrojuglon-5-glucosid sich vom α -Hydrojuglon (1,4,5-Trioxynaphthalin)⁸⁾ ableitet und nicht von der isomeren β -Form, die als 1,4-Dioxo-5-oxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin⁹⁾ 10) nicht direkt zum Juglon dehydriert wird⁸⁾. Das kristallisierte Glucosid ist demnach und auf Grund seiner Linksdrehung als 1,4,5-Trioxynaphthalin-5- β -d-glucosid zu formulieren. Die Frage, ob es in den Walnüssen möglicherweise z. T. als Derivat des β -Hydrojuglons vorliegt, können wir auf Grund unserer Versuche nicht entscheiden, da wir bei der Isolierung Salzsäure verwendet haben und Säuren eine Enolisierung von Diketo-tetrahydronaphthalin-derivaten bewirken können⁹⁾.

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung von R. H. Thomson¹⁰⁾ über die Struktur des β -Hydrojuglons und verwandter Verbindungen wird auf eine beim Biochem. J. im Druck befindliche Arbeit von C. Daglish*) Bezug genommen, der das 5-Glucosid des α -Hydrojuglons als Naturprodukt identifiziert hat, aber auch bei eingehender Untersuchung einer großen Anzahl von Walnuß-extrakten mit chromatographischen und spektroskopischen Methoden nicht in der Lage war, das β -Isomere oder ein Derivat desselben aufzufinden.

Fermentative Juglonbildung

Zerreibt man die grünen Schalen reifer Nüsse mit Quarzsand und Wasser, so tritt schon während des Zerreibens ein intensiver Geruch nach Juglon auf. Es läßt sich dann nur noch Juglon, aber kein Hydrojuglon-glucosid mehr isolieren. Aus dem wäßrigen Extrakt der zerriebenen Nußschalen erhielten wir durch Fällung mit Alkohol ein Trockenpräparat, aus dem sich durch Verreiben mit Wasser wirksame Fermentlösungen herstellen lassen. Auf Zusatz einer solchen Lösung zu einer wäßrigen Lösung des kristallisierten Hydrojuglon-glucosids tritt nach wenigen Sekunden Gelbfärbung auf, und nach einiger Zeit scheidet sich kristallisiertes Juglon ab. Durch kurzes Erwärmen im siedenden Wasserbad wird die Fermentlösung unwirksam. Die im Trockenpräparat enthaltene Phenoloxydase

⁸⁾ R. Willstätter und A. S. Wheeler, Ber. **47**, 2796 (1915).

⁹⁾ K. Zahn und P. Ochwat, A. **462**, 72 (1928).

¹⁰⁾ R. H. Thomson, Soc. **1950**, 1737.

*) Anm. beider Korrektur: Die Arbeit ist inzwischen im Biochem. J. **47**, 452 (1950) erschienen. Die von C. Daglish erhaltene Substanz ist amorph und schmilzt bei 165° (Zers.).

scheint ebenso wie andere Phenoloxidasen ein Kupferprotein zu sein, denn sie wird durch Zusatz von Kupferkomplexbildnern wie Cystein oder 8-Oxychinolin inaktiviert. Durch Zugabe von wenig verd. Kupfersulfatlösung läßt sich diese Hemmung wieder aufheben. Kupfersulfat allein in der gleichen geringen Konzentration bewirkt erst in Stunden eine teilweise Zersetzung des Hydrojuglon-glucosids. Wie orientierende Messungen der Sauerstoffaufnahme in Gegenwart und Abwesenheit von Katalase ergaben, verläuft die fermentative Dehydrierung des Glucosids unter Verbrauch von 1 Mol Sauerstoff bei gleichzeitiger Bildung von 1 Mol Hydroperoxyd und 1 Mol Juglon. Die bisherigen Versuche haben keinen Anhaltspunkt für die Beteiligung einer Glucosidase bei der fermentativen Juglonbildung ergeben. Das intermediär zu erwartende Jugloneglucosid ist möglicherweise so labil, daß es ohne Mitwirkung eines glucosidspaltenden Ferments in Juglon und Glucose zerfällt.

Für seine wertvollen Ratschläge sind wir Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zu großem Dank verpflichtet. Fräulein A. Seeliger und Fräulein A. Theis danken wir für ihre eifrige Hilfe bei den Versuchen, Herrn E. Röhm für die Aufnahme der Doby-Scherrer-Diagramme.

Beschreibung der Versuche

Isolierung und Eigenschaften des Glucosids

Die grünen Schalen von Walnüssen wurden zu dem Zeitpunkt verarbeitet, als sie sich von selbst von den reifen Nüssen lösten. 4 kg grüne Schalen wurden wenige Stunden nach der Ernte ohne weitere Zerkleinerung mit 7 l 0,2-n-Salzsäure übergossen. Nach 8-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde filtriert und das Filtrat nach Zusatz einer wäßrigen Lösung von 7 g Metaphosphorsäure i. V. bei 35–40° auf 2300 ccm eingeeengt. Durch Ausschütteln mit Äther (4-mal je 200 ccm) und Benzol (2-mal je 200 ccm) konnten braungefärbte Verunreinigungen und Spuren von Juglon entfernt werden. Die wäßrige Phase wurde mit 1150 g kristallisiertem Ammonsulfat versetzt und (nach Klärung durch Zentrifugieren) mit Isopropylalkohol ausgeschüttelt (1-mal mit 150 ccm, 6-mal mit je 50 ccm). Die braungefärbten Isopropanol-auszüge wurden i. V. bei 40° auf etwa 100 ccm eingeeengt. Nach Zusatz von 50 ccm Wasser wurde i. V. bei derselben Temperatur weiterdestilliert, bis fast aller Isopropylalkohol übergegangen war. Aus der eingeeengten Lösung schieden sich Kristalle ab, die nach kurzem Stehen im Eisschrank abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wurden. Wir erhielten so 3 g eines leicht gelblichen Kristallpulvers. Aus der Mutterlauge ließen sich bei weiterem Einengen noch 200 mg kristallisiertes Glucosid gewinnen.

Ein zweiter Auszug der Nußschalen mit 4 l 0,2-n-Salzsäure lieferte, auf die gleiche Weise aufgearbeitet, noch 2 g Rohglucosid.

Statt Isopropylalkohol kann auch n-Butanol zum Ausschütteln verwendet werden. Doch empfiehlt es sich in diesem Fall die vereinigte Butanolextrakt mit dem 4-fachen Volumen Benzol zu versetzen und das Glucosid aus der Butanol-Benzol-lösung mit Wasser auszuschütteln. Aus den wäßrigen Auszügen scheidet sich beim Einengen i. V. das Glucosid in kristallisierter Form ab.

Um die in den salzsauren Auszügen vorhandene Glucosidmenge restlos zu gewinnen, ist sehr häufiges Ausschütteln mit Isopropylalkohol bzw. n-Butanol

erforderlich. Wir haben hierauf — ebenso wie auf die Anwendung der Gegenstromverteilung — verzichtet, um die in Lösung leicht zersetzliche Substanz möglichst rasch in kristallisierter Form zu gewinnen.

Zur Analyse wurde das Hydrojuglon-glucosid mehrmals aus Wasser umkristallisiert (Prismen) und 5 Stunden bei 80° und 2 mm Hg getrocknet.

$C_{10}H_{18}O_8$ (338,1)	Ber. C 56,78	H 5,36
	Gef. » 56,70; 56,94	» 5,41; 5,43

$$[\alpha]_D^{21} = (-3,49^\circ \cdot 100) : (1,804 \cdot 2) = -96,7^\circ \text{ (in Methanol),}$$

$$[\alpha]_D^{21} = (-0,68^\circ \cdot 100) : (1,758 \cdot 2) = -19,3^\circ \text{ (in Pyridin).}$$

Das Hydrojuglon-glucosid hat keinen scharfen Schmelzpunkt, es zersetzt sich bei 216° nach vorübergehender Kontraktion und Dunkelfärbung. Es ist sehr leicht löslich in heißem, wenig löslich in kaltem Wasser. Sehr gut löslich in Methanol, Athanol und Pyridin, wenig löslich in trockenem Aceton und Äthylacetat, fast unlöslich in Äther, Benzol und Chloroform.

Die Lösung des Glucosids in einfach dest. Wasser ist nicht haltbar, sie verfärbt sich nach einigen Stunden und scheidet bei weiterem Stehen dunkle, amorphe Flocken aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus doppelt dest. Wasser läßt sich das Glucosid fast vollkommen farblos erhalten. Die Zersetzlichkeit eines derartig gereinigten Präparates in doppelt dest. Wasser ist sehr viel geringer als die eines analysenreinen Präparates, das nur aus einfach dest. (schwermetallhaltigem) Wasser umkristallisiert war. Die Zersetzung der wäßrigen Lösungen wird durch Cystein, Metaphosphorsäure und andere Schwermetallkomplexbildner stark verzögert.

Dehydrierung zu Juglon

Die Lösung von 200 mg Glucosid in 3 cem Methanol und 7 cem Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 2 cem 2-n-Salzsäure und 2,4 cem m/1-Ferriehloridlösung versetzt. Aus der Mischung schieden sich sofort gelbbraune Nadeln ab, die nach 30 Min. abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden: 97 mg (= 94% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Benzin (Sdp. 60—70°) umkristallisiert. Die Debyo-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit synthetischem Juglon.

$C_{10}H_6O_3$ (174)	Ber. C 68,95	H 3,47
	Gef. » 68,95	» 3,68

Identifizierung und Bestimmung der Glucose

240,3 mg Glucosid wurden mit 2 cem 1-n-Salzsäure 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden Juglon und Hydrojuglon sowie grünesfärbte Zersetzungsprodukte durch Filtration und Ausschütteln des Filtrates mit Äther und Benzol entfernt. Die wäßrige Lösung wurde mit n/1-Natronlauge genau neutralisiert und zur Bestimmung des Drehungsvermögens auf 20 cem aufgefüllt. 240,3 mg Hydrojuglon-glucosid liefern bei der Hydrolyse theoretisch 128 mg Glucose.

$$[\alpha]_D^{20} = (+0,67^\circ \cdot 100) : (0,64 \cdot 2) = +52,3^\circ.$$

4 cem obiger Lösung wurden mit Wasser auf 25 cem verdünnt. 5 cem der verd. Lösung verbrauchten 2,75 cem 0,02-n-Jodlösung, entsprechend 4,96 mg Glucose (= 96,9% d. Th.).

Für die papierchromatographische Identifizierung des Zuckers wurde mit Schwefelsäure hydrolysiert, wie oben filtriert, mit Äther und Benzol ausgeschüttelt und mit Bariumcarbonat neutralisiert. Die Papierchromatographie auf Whatman-Papier Nr. 1 mit Äthylacetat-Pyridin-Wasser nach M. A. Jermyn und F. A. Isherwood¹¹⁾ zeigte Identität mit Glucose.

¹¹⁾ Biochem. J. 44, 402 (1949).

Dimethyl-äther des Hydrojuglon-glucosids

Die Lösung von 540 mg Hydrojuglon-glucosid in 10 ccm Methanol wurde mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung (60 ccm) versetzt. Nach etwa 15 Min. begann die Mischung sich zu trüben und schied farblose Nadeln ab. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 417 mg. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 200—201° (unter Dunkelfärbung).

$C_{18}H_{22}O_8$ (366,2)	Ber. C 58,99	H 6,06	OCH_3 16,94
	Gef. » 58,80	» 6,21	» 16,27

5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin aus dem Dimethyläther des Hydrojuglon-glucosids

Zur siedenden Lösung von 154 mg Glucosid-dimethyläther in 20 ccm Wasser wurden 20 ccm 2-n-Salzsäure gegeben und die Mischung 5 Min. im Sieden erhalten. Hierbei trübte sich die Lösung und schied ein mikrokristallines Pulver ab. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 79 mg. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol glänzende rhombische Blättchen. Schmp. 155—156°.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,1)	Ber. C 70,56	H 5,93	OCH_3 30,40
	Gef. » 70,19	» 5,69	» 30,12

5-Acetoxy-1,4-dioxy-naphthalin (5-Acetylhydrojuglon). Die Lösung von 1,4 g Acetyljuglon³⁾ in 50 ccm Äthylacetat wurde in Gegenwart von 150 mg 5-proc. Palladium-Bariumsulfat hydriert. Nachdem in 15 Min. die 1 Mol entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht war, kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Die vom Katalysator filtrierte Lösung wurde bis zur beginnenden Kristallisation i. V. eingeeengt und darauf mit dem 3- bis 4-fachen Volumen Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. 1,1 g. Die Substanz schmilzt unscharf bei 170° unter Zers. und Dunkelfärbung*).

$C_{12}H_{10}O_4$ (218,1)	Ber. C 66,03	H 4,62
	Gef. » 65,62	» 4,44

5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin. Zur Lösung von 490 mg 5-Acetoxy-1,4-dioxy-naphthalin in 5 ccm abs. Methanol wurden 60 ccm benzolische Diazomethan-lösung (über KOH getrocknet) gegeben. Nach Stehen über Nacht wurde i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert 300 mg. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert. Lange flache Prismen. Schmp. 119—120°.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246,1)	Ber. C 68,26	H 5,73	OCH_3 25,21	$COCH_3$ 17,48
	Gef. » 68,22	» 5,69	» 24,63	» 18,82

5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin aus 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin

Zur heißen Lösung von 92 mg 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin in 7 ccm Methanol wurden 5 ccm 2-n-Salzsäure gegeben und die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich glänzende rhombische Blättchen ab, die abgesaugt und mit Methanol-Wasser (1:1) gewaschen wurden.

*) Der Schmp. dieser Verbindung hängt sehr von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab. Anscheinend wird sie bei langsamem Erwärmen teilweise in das isomere 5-Acetyl- β -hydrojuglon¹⁰⁾ umgelagert.

Schmp. 156–157°. Mischschmp. mit dem aus methyliertem Hydrojugloneglucosid durch Verseifung gewonnenen Oxy-dimethoxy-naphthalin ohne Depression. Die Debye-Scherrer-Aufnahmen zeigten ebenfalls Identität beider Präparate.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,1)	Ber. C 70,56	H 5,93	OCH ₃ 30,40
	Gef. » 70,59	» 5,86	» 30,24

Zorewitinoff-Roth (in Pyridin bei 21°).

Ber. für 1 akt. H 0,49 Gef. 0,51

Das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin ist in kalter und heißer verd. Natronlauge kaum löslich, es verhält sich also in dieser Hinsicht wie das 1-Oxy-8-methoxy-naphthalin¹²). Wie bei diesem färbt sich die alkoholische Lösung mit Ferrichlorid tiefrot.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XVIII¹⁾

Über die Stereo-isomerisierung des 9,9'-mono-cis- β -Carotins

Von Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann
und Günter Rummert

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 6. November 1950)

Vor kurzem berichteten wir über mehrere Synthesen des β -Carotins²⁾, wobei unter anderem das bisher unbekannte 9,9'-Dehydro- β -carotin resp. β -Carotin-9,9'-in als Vorstufe erhalten wurde. Die partielle Hydrierung des 9,9'-Dehydro- β -carotins I an der Dreifachbindung führte zu einem bisher noch nicht bekannten einheitlichen mono-cis- β -Carotin II, dessen Absorptionsspektrum einen außerordentlich hohen cis-Gipfel³⁾ (cis-peak) bei 340 μ aufweist.

Zechmeister und Mitarb.⁴⁾ haben bereits eine Reihe von Isomerisierungsprodukten des natürlichen „all“-trans- β -Carotins beschrieben, von denen allerdings bisher nur das Neo- β -carotin U in

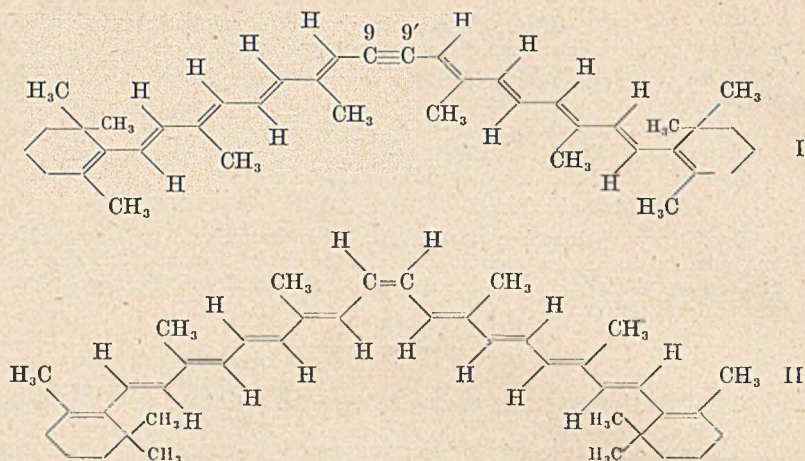
¹²⁾ H. Staudinger, E. Schlenker und H. Goldstein, *Helv.* **4**, 340 (1921).

¹⁾ XVII. Mitteil. H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und G. Linhoff, *A.* **570**, 73 (1950).

²⁾ H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, *Abhandlungen der Braunsch. Wiss. Gesellschaft*, **1950**, II, 75; *Chem. Ztg.* **74**, 285 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, *Chem. Ztg.* **74**, 309 (1950); *A.* **569**, 237 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, *A.* **570**, 54 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Westphal, *A.* **570**, 69 (1950).

³⁾ Vgl. hierzu L. Zechmeister, *Chem. Rev.* **34**, 267 (1944).

⁴⁾ L. Zechmeister et al., *B.* **72**, 1340, 1678, 2039 (1939); *Am. Soc.* **64**, 1173 (1942); **65**, 1522, 1528, 1535, 1940, 1951 (1943); **66**, 137, 186, 317 (1944).



krystallisierter Form erhalten wurde. Man kann grundsätzlich die *cis-trans*-isomeren Carotine nach ihrer Adsorption im Chromatogramm in zwei Gruppen einteilen: Die erste Gruppe wird oberhalb und die zweite unterhalb des „all“-*trans*- β -Carotins in der Säule vorgefunden. Nach theoretischen Überlegungen von Zechmeister und Pauling⁵⁾ liegt bei den unterhalb vom „all“-*trans*- β -Carotin adsorbierten *cis*-Verbindungen mindestens an einer der zentralen C=C-Bindungen *cis*-Stellung vor. Die *cis*-Konfiguration an der 9,9'-Doppelbindung läßt sich spektral leicht nachweisen, denn sie ist für das Auftreten des sog. *cis*-„peaks“ verantwortlich zu machen³⁾; das neue Maximum im ultraviolethen Teil des Spektrums ist vom langwelligsten Maximum etwa 140 m μ entfernt.

Durch das auf unserem Wege eindeutig erhaltene 9,9'-mono-*cis*- β -Carotin II konnten die Voraussagen von Zechmeister und Pauling experimentell bestätigt werden. Unsere synthetische Verbindung zeigt einen außerordentlich ausgeprägten *cis*-„peak“, der in seiner Extinktion alle anderen beschriebenen Isomeren übertrifft⁴⁾:

Extinktionen $\cdot 10^{-4}$

		450 m μ	338 m μ	Q 450/338 m μ
Neo- β -carotin	U	13,4	1,3	10,3
Neo	V	—	0,8	—
„all“- <i>trans</i>		14,2	0,8	17,8
Neo	B	—	3,4	—
Neo	E	—	3,4	—
9,9'-mono- <i>cis</i>		9,25	5,2	1,77
Neo-lycopin	A	12,2	6,8	1,8

⁵⁾ L. Zechmeister, Chem. Rev. **34**, 267 (1944); L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. Schroeder, A. Polgar, L. Pauling, Am. Soc. **65**, 1940 (1943).

Lediglich beim Lycopin konnte ein Isomeres mit einem ähnlich hohen *cis*-, „peak“ aufgefunden werden⁶⁾.

Wir haben nun das Verhalten dieses neuen *cis*-Isomeren eingehender untersucht. Von vornherein konnte erwartet werden, daß unsere Substanz außerordentlich stark zur Isomerisierung neigen würde, da nur mit einer verhältnismäßig geringen Übergangsenergie von *cis* in *trans* zu rechnen war³⁾, bedingt durch das Bestreben des Moleküls, in die gestreckte Lage überzugehen. Wir haben daher bei der Darstellung und Isolierung von II sorgfältig alle isomerisierenden Einflüsse ausgeschaltet.

Vor allem mußten alle Operationen unter vollständigem Ausschluß von Licht bzw. nur bei Rotlicht (s. exper. T.) und bei möglichst tiefer Temperatur durchgeführt werden. Die nach der Hydrierung des 9,9'-Dehydro- β -carotins anfallende Benzollösung wurde nach der Abtrennung des Katalysators sofort i. V. eingeeengt und durch Anspritzen mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Durch Anwendung einer Handzentrifuge gelang es, die *cis*-Verbindung ohne Erwärmen in wenigen Minuten mehrere Male aus Benzol/Methanol umzukristallisieren. Die i. V. getrocknete Substanz war danach rein und zeigte einen Schmp. von 151°. Im Vergleich zum natürlichen Carotin sind die Kristalle eher etwas dunkler rot, während die Lösungen eindeutig heller erscheinen. Eine sofort ausgeführte Messung⁷⁾ ergab die in Fig. 1 wiedergegebene Absorptionskurve. Auffällig erscheint, daß das Hauptmaximum gegenüber dem des all-*trans*- β -Carotins fast unverändert ist, während sonst allgemein eine Violett-Verschiebung um etwa 5 μ beobachtet wird.

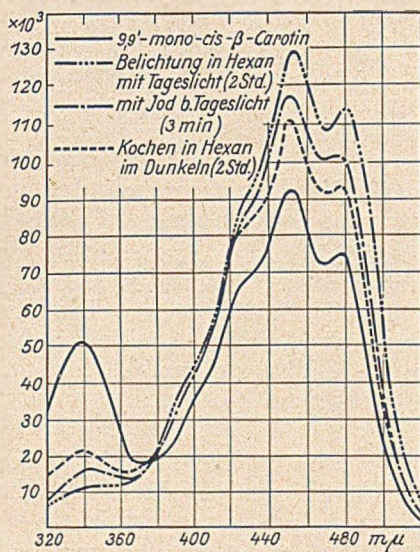


Fig. 1.
Isomerisierung von 9,9'-*cis*- β -Carotin

Für die Isomerisierungsversuche wurde eine Stammlösung hergestellt, nachdem festgestellt worden war, daß im Dunkeln bei -5° unter Luftabschluß praktisch keine Änderung eintrat. Auf diese

⁶⁾ L. Zechmeister und A. Polgar, Am. Soc. 66, 141 (1944).

⁷⁾ Alle Messungen wurden im Beckman-Spektrophotometer DU ausgeführt, als Lösungsmittel diente Hexan.

Weise war es möglich, schnell Lösungen mit bekanntem Gehalt herzustellen. Zunächst wurde der Einfluß von gewöhnlichem, diffusem Tageslicht untersucht. Dabei konnten wir feststellen, daß sich bereits nach etwa 3 Stunden eine nahezu restlose Umlagerung in „all“-*trans*- β -Carotin vollzogen hatte. Den zeitlichen Verlauf dieser

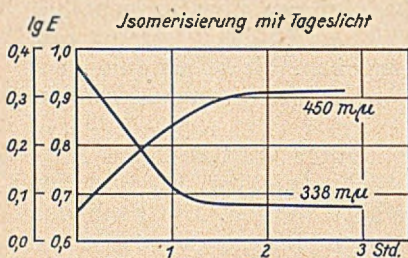


Fig. 2.

Isomerisierung mit Tageslicht.

erreicht (Fig. 1). Allerdings erhält man auf diese Weise ein anderes Gleichgewicht als allein durch Belichtung. Eine belichtete Lösung ergibt nach Isomerisierung mit Jod das gleiche Isomerengemisch, das man auch durch direkte Umlagerung mit Jod erhält. Bei der Jod-Isomerisierung ist ebenfalls Licht erforderlich; eine mit Jod versetzte Lösung blieb im Dunkeln 20 Stunden praktisch unverändert. Die Unwirksamkeit der Jodkatalyse im Dunkeln ist eine allgemeine Erscheinung auf dem Gebiet der Carotinoide.

Bereits Zechmeister erwähnt, daß anscheinend das ultraviolette Licht weniger wirksam ist³⁾. Diese Angaben konnten wir auch in unserem Falle bestätigen. Die Umlagerung mit Tageslicht geht wesentlich schneller als mit einer Quecksilberlampe. Bei Anwendung von Tageslicht, aus dem alles Licht unterhalb von 400 mμ durch eine entsprechende Substanzlösung herausgefiltert war, vollzog sich die Umlagerung in derselben Geschwindigkeit wie ohne Filter.

Man kann daher wohl mit einiger Sicherheit annehmen, daß für die Isomerisierung Licht mit der Wellenlänge des Hauptmaximums verantwortlich zu machen ist.

Eine gleichartige Feststellung machten schon R. Kuhn und Mitarbeiter⁴⁾ bei der Untersuchung der Sexualstoffe der Grünalge *Chlamydomonas eugametos*. Auch hier wird durch monochromatisches Licht der *cis*-Crocin-dimethylester in die *trans*-Verbindung umgelagert, wobei wiederum die Wellenlängen des Hauptabsorptionsmaximums am wirksamsten sind (Hg-Linie bei 346 mμ).

Zechmeister und Pauling³⁾ deuten das Zustandekommen der Hauptabsorption im Sichtbaren folgendermaßen: Durch Einstrahlung von Licht der Wellenlänge des Hauptmaximums gehen die π -Elektronen vom Grundzustand in einen angeregten Zustand über. Die Elektronen schwingen entlang der ganzen konjugierten Kette und streben danach, sich zunächst an einem, dann am anderen

⁴⁾ R. Kuhn, F. Moewus und D. Jerchel, B. 71, 1541 (1938).

Ende der Kette zu konzentrieren. Dadurch wird ein dauernd wechselndes Dipolmoment erzeugt, mit dem das Licht in Wechselwirkung tritt. Durch Anregung dieser Schwingung entlang der ganzen konjugierten Kette wird nun das Bestreben der *cis*-Verbindung, in die gestreckte Lage überzugehen, vorstärkt, und es kommt so zur Umlagerung von *cis* in *trans*.

Licht mit Wellenlängen oberhalb 550 μ erwies sich während der Versuchsdauer praktisch als wirkungslos. Dieses war insofern von Bedeutung, als bei den Versuchen mit Rotlicht gearbeitet werden konnte, ohne daß eine Veränderung zu befürchten war. Erst bei Naheinstrahlung mit orangem oder rotem Licht ließ sich nach einigen Stunden eine Änderung beobachten. Bemerkenswert ist dabei, daß der Effekt mit Rotlicht stärker war. Eine Temperaturmessung ergab, daß die Lösungen höhere Temperatur zeigten als die umgebende Luft, wiederum stärker ausgeprägt bei Rotlicht. Da die Rotlichtlampe bereits erhebliche Mengen Ultrarot ausstrahlte, wurde untersucht, ob das *cis*-Carotin im nahen Ultrarot absorbiert. Es wurde in der Tat festgestellt, daß bereits ab 1400 μ die Absorption beginnt. Außerdem hat auch Hexan bei 1215 μ eine scharfe Bande. Wir dürfen also vermuten, daß die mit rotem und orangem Licht beobachteten Effekte durch Ultrarotstrahlung sowie durch die einhergehende Temperaturerhöhung bewirkt werden.

Weiterhin wurde der Einfluß der Temperatur untersucht. Zu diesem Zweck wurden mehrere Proben einer Hexanlösung unserer

cis-Verbindung unter CO_2 eingeschmolzen und im Wasserbad unter völligem Lichtausschluß auf 70° erwärmt. In bestimmten Zeitabständen wurden dann einzelne Proben im Beckman-Spektrophotometer gemessen, wobei der Abbau des *cis*-„peaks“ sowie der Aufbau des Hauptmaximums verfolgt werden konnte. In Fig. 3 ist der zeitliche Verlauf wiedergegeben. Das Gleichgewicht war bereits

nach 1½ Stunden erreicht. Das Endgleichgewicht ergab etwa die gleiche Absorptionskurve wie die Jodisomerisierung (Fig. 1).

Eine Hexanlösung zeigte beim Stehen im Dunkeln bei Zimmertemperatur nach 6 Tagen einen Abfall des *cis*-„peaks“ um 3%, während gleichzeitig das Hauptmaximum um denselben Betrag angestiegen war. Bei 27,5° war derselbe Effekt bereits nach 20 Stunden erreicht.

Unsere Versuche haben ergeben, daß die Lichtisomerisierung des 9,9'-mono-*cis*- β -carotins für die präparative Darstellung von „all-“

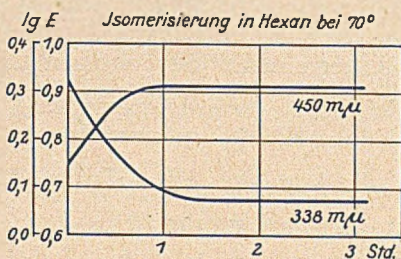


Fig. 3.

Isomerisierung in Hexan bei 70°.

trans- β -Carotin den übrigen Methoden vorzuziehen ist. Die chromatographische Auftrennung einer solchen Lichtisomerisierungs-Lösung ergab, daß praktisch nur „all“-*trans*- β -Carotin vorlag neben wenig irreversiblen Umwandlungsprodukten, die eine festhaftende gelbbraune Zone in der Aluminiumoxyd-Säule bildeten, während das *trans*- β -Carotin als orange Zone mit Benzol/Cyclohexan durch die Säule wanderte. Das Absorptionsspektrum war identisch mit dem von natürlichem β -Carotin. Die Einheitlichkeit des Umwandlungsproduktes ist auf Grund der eingangs erwähnten Tatsachen nicht verwunderlich. Der erste Schritt bei der Umlagerung ist sicher das Umklappen an der zentralen C=C-Bindung. Diese Reaktion verläuft allem Anschein nach wesentlich schneller als die weitere Isomerisierung der entstandenen *trans*-Verbindung (natürliches β -Carotin lagert sich selbst bei Sonneneinstrahlung innerhalb 45 Min. nur zu 2% um). Bei der außerordentlich rasch verlaufenden Jodisomerisierung erhält man dagegen auch hier das übliche Isomerenmisch mit etwa 50% „all“-*trans*- β -Carotin.

Auf Grund der außerordentlichen Labilität unserer *cis*-Verbindung ist es verständlich, daß dieses Isomere aus den Umlagerungsprodukten des natürlichen β -Carotins bisher nicht isoliert werden konnte. Nach dem chromatographischen Verhalten wäre diese Verbindung etwa in der Gegend zu erwarten, wo man bisher Neo E und einige weitere labile Isomere isoliert hat. Doch gerade diese Isomeren sind nur in geringer Menge vorhanden und ihre Auftrennung ist bisher nicht völlig gelungen⁴).

Bei der *cis-trans*-Isomerie der Carotinoide müssen wir zwei verschiedene Effekte unterscheiden:

1. die Anregung des π -Elektronensystems,
2. die Anregung der Atom- bzw. Molekülschwingungen.

Zu 1. sind zu rechnen: Isomerisierung durch Licht mittlerer Wellenlängen, durch Jod und Licht sowie durch starke Säuren.

Zu 2. gehören: Isomerisierung durch Wärme in Lösung sowie in der Schmelze und gegebenenfalls noch durch Ultrarotstrahlung.

Was das Vorkommen und die Bildung der in der Natur bisher aufgefundenen *cis*- und *trans*-Carotinoide anbelangt, so ist hierzu folgendes zu sagen: Es erscheint plausibel, wenn man die unter 1. angeführte Isomerisierung mit Licht als mitverantwortlich für die Tatsache ansieht, daß in der Natur die *trans*-Carotinoide mengenmäßig derart überwiegen. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß nach den Untersuchungen von Zechmeister poly-*cis*-Carotinoide recht verbreitet zu sein scheinen, und daß weitere

Arbeiten wahrscheinlich noch mehr *cis*-Vertreter zutage fördern werden^{3) 8) 9) 10)}.

Weiterhin sei bemerkt, daß im Tiefseeschlamm bisher nur *trans*-Carotinoide aufgefunden wurden¹¹⁾. Eine *cis-trans*-Umlagerung durch Ultrarotstrahlung dürfte hier wohl kaum in Betracht zu ziehen sein.

Zechmeister und Went¹²⁾ haben schließlich noch zum Ausdruck gebracht, daß die enzymatische Biosynthese eines „all“-*trans*-Carotinoids durch ein Zusammenwirken mehrerer Gene zustande kommen könnte. So sollen einmal für den chemischen Aufbau und zum zweiten für die Ausbildung der „all“-*trans*-Konfiguration, d. h. für die Stereo-isomerisierung verschiedene Gene in Funktion treten. Hiernach würde z. B. nach der vollzogenen chemischen Synthese des Lycopins in der gewöhnlichen Tomate, wobei theoretisch 72 Stereoisomere entstehen könnten, die schließliche Ausbildung der einen „all“-*trans*-Form auf ein besonderes Gen zurückzuführen sein.

Beschreibung der Versuche

Hydrierung von 9,9'-Dehydro- β -carotin

Alle Manipulationen wurden unter völligem Lichtausschluß bzw. bei Dunkelkammerrotlicht (Kohlefaden) in einem Abstand von mindestens 2 m durchgeführt.

50 mg 9,9'-Dehydro- β -carotin Schmp. 156°, Max. 433, 458 m μ ($\epsilon = 107\,000$, 88000) in Hexan wurden in der bereits beschriebenen Weise²⁾ in Benzol mit partiell vergiftetem Pd/CaCO₃ hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat i. V. bei Zimmertemperatur auf 1–2 ccm eingengt. Darauf wurde in ein Zentrifugenglas mit insgesamt 5 ccm Methanol übergespült. Sofort schieden sich Kristalle ab, die abzentrifugiert und erneut in etwa 1 ccm Benzol gelöst wurden. Durch Zugabe von etwa 3 ccm Methanol kristallisierte das *cis*-Carotin wieder sofort aus. Diese Operationen wurden nochmals wiederholt. Die abzentrifugierten Kristalle wurden im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Der Schmp. lag im evakuierten Röhrchen bei 151°, Ausbeute 15 mg reinstes 9,9'-mono-*cis*- β -carotin.

Isomerisierung mit Tageslicht

0,1 mg *cis*- β -Carotin in 25 ccm Hexan wurden in 6 Anteilen unter CO₂ dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. In bestimmten Zeitabständen wurde dann jeweils eine Probe gemessen (siehe Fig. 1 und 2).

Isomerisierung mit Jod

0,1 mg *cis*- β -Carotin wurden in 25 ccm Hexan gelöst und mit 0,02 mg Jod versetzt. Darauf wurde diese Lösung in 5 Anteilen dem Tageslicht ausgesetzt und in kurzen Zeitabständen gemessen. Bereits nach 6 Min. trat keinerlei Änderung mehr auf (vgl. Fig. 1). Eine wie oben dem Licht ausgesetzte Probe ergab nach Zusatz von Jod dasselbe Gleichgewicht.

⁹⁾ R. Kuhn und A. Winterstein, B. **66**, 209 (1933); **67**, 344 (1934).

¹⁰⁾ L. Zechmeister et al., Am. Soc. **64**, 1075, 1173 (1942); **67**, 108 (1945); **69**, 1930 (1947); J. Biol. Chem. **144**, 315, 312 (1942); Arch. Biochem. **23**, 239, 242 (1949).

¹¹⁾ D. L. Fox, D. M. Updegraff und G. D. Novelli, Arch. Biochem. **5**, 1 (1944); D. L. Fox, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **5**, 20 (1948); D. L. Fox, First Inter. Biochem. Congr., Cambridge (England), Abstr. p. 354 (1949); B. Kenneth Koe, Denis L. Fox und L. Zechmeister, Arch. Biochem. **27**, 449 (1950).

¹²⁾ Nature **162**, 847 (1948).

Isomerisierung mit Licht der Wellenlänge oberhalb 400 μ .

0,1 mg *cis*- β -Carotin in 26 ccm Hexan wurde in mehreren Anteilen mit Tageslicht belichtet, das durch eine Lösung von C_{18} -Keton-semicarbazon¹³⁾ gefiltert wurde, so daß kein Licht unterhalb 400 μ durchgelassen wurde. Bei 450 μ war die Durchlässigkeit 78%. Die Isomerisierung war nach 4 Stunden beendet.

Isomerisierung bei 70° im Dunkeln

0,1 mg *cis*- β -Carotin wurde in 25 ccm Hexan gelöst und auf 5 Ampullen verteilt. Diese wurden nach Füllen mit Kohlensäure eingeschmolzen und im Wasserbad auf 70° erwärmt. In bestimmten Zeitabständen wurde jeweils eine Probe gemessen (30 Min., 1 Stunde, 1½ Stunden, 3 Stunden und 6 Stunden) (vgl. Fig. 3).

Chromatographie einer durch Licht isomerisierten Lösung

2 mg *cis*- β -Carotin wurden in 25 ccm Hexan dem Tageslicht ausgesetzt und anschließend an einer Säule mit Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan/Alkohol eluiert. Absorptionmessung zeigte das gleiche Spektrum wie das von reinem „all-*trans*- β -Carotin. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. wurden aus Benzol/Methanol rote Kristalle vom Schmp. 178° erhalten.

Absorptionsmaxima: 452, 480 μ .

Naheinstrahlung mit orangem Licht

0,1 mg *cis*-Carotin in 25 ccm Hexan wurden mit Dunkelkammerbeleuchtung: Orange 25 Watt im Abstand von 30 cm 17 Stunden bestrahlt. Das Licht hatte einen Schwerpunkt bei 585 μ (Hauptbereich 490–740 μ). Die Temperatur der Lösung war 23° (Lufttemp. 21°). Der *cis*-„peak“ war um 11,8% abgebaut, während das Hauptmaximum um 2% angestiegen war.

Naheinstrahlung mit Rotlicht

0,1 mg *cis*-Carotin in 25 ccm Hexan wurden mit einer roten Dunkelkammerlampe (Kohlefaden) im Abstand von 30 cm 22 Stunden bestrahlt. Das Licht hatte einen Schwerpunkt bei 950 μ (Hauptbereich 600–2000 μ). Die Temperatur der Lösung stieg auf 26° (Luft 23,5°). Der *cis*-„peak“ war um 22,5% abgebaut, während das Hauptmaximum um 6% angestiegen war.

Erwärmen auf 27,5° in Hexan

0,1 mg *cis*-Carotin wurde in 25 ccm Hexan 22 Stunden auf 27,5° erwärmt. Der *cis*-„peak“ war um 3% abgebaut.

Nachtrag:

Die physiologische Prüfung des 9,9'-Dehydro- β -carotins nach der Methode von Gridgeman zeigte in Dosen von 2 und 10 γ keine Wirkung im Wachstumstest an der Ratte. Ebenso war das 7,7'-Bis-desmethyl- β -carotin (A. 569, 226 (1950)) in Dosen von 4 und 20 γ unwirksam.

UV.-Absorptionen und Extinktionen

Aldehyd XXa Phenylsemicarbazon [A. 570, 67 (1950)]:

Max.: λ = 392, 413 μ (ϵ = 89000, 79000) (in CH_3OH);

9,9'-Dehydro- β -carotin:

Max.: λ = 433, 458 μ (ϵ = 107000, 88000) (in Hexan);

9,9'-mono-*cis*- β -Carotin:

Max.: λ = 338, 449, 477 μ (ϵ = 52000, 92500, 76000) (in Hexan);

trans- β -Carotin:

Max.: λ = 452, 480 μ (ϵ = 152500, 132000).

¹³⁾ H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, A. 561, 13 (1948).

In der XV. Mitteil. [A. 570, 54 (1950)] wurden die Spektren, wenn nicht anders angegeben, in Methanol gemessen.

Berichtigungen:

In der X. Mitteil. [A. 569, 226 (1950)] muß es auf S. 233 beim letzten Satz des mittleren Absatzes heißen:

„Nach Zechmeister ist dies der Fall bei *cis*-Verbindungen, bei denen an der zentralen C=C-Bindung nicht *cis*-Stellung vorliegt.“

In der XV. Mitteil. [A. 570, 54 (1950)] muß es auf S. 55, 6. Zeile, heißen:

„ β -C₁₁-Aldehyds.“

Auf S. 58 ist im Ring der Formel XVII eine Doppelbindung zuviel.

Auf S. 66 bei C₁₀-Aldehyd XX muß es heißen:

„... Schwefelsäure versetzt. Nach 12 Stunden Stehen wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, neutral gewaschen...“

In der XVI. Mitteil. [A. 570, 69 (1950)] ist auf S. 70 in der Formel I im Ring eine Doppelbindung zuviel.

Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. VI. Mitt.

Von *Erich Schmidt* und *Matthias Seefelder*

(Mitbearbeitet von *René Gottfried Jennen*, *Willy Striewsky* †
und *Hans von Martius*)

(Aus dem chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie
der Wissenschaften in München)

(Eingelaufen am 20. Oktober 1950)

Die beständigen aliphatischen Carbodiimide¹⁾ sind als bemerkenswerte Verbindungen bisher weder wohlfeil noch mühelos zu bereiten; denn 2—3 Mol besonders wirksames Quecksilberoxyd²⁾ sind für die Umsetzung mit 1 Mol Thioharnstoff notwendig, und das anfallende Gemisch von Quecksilber-sulfid und -oxyd bedarf der Aufbereitung.

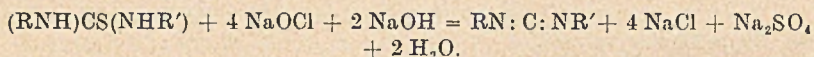
Diese Nachteile fehlen bei der Darstellung von Carbodiimiden aus N.N'-disubstituierten Thioharnstoffen und wäßriger alkalischer Natriumhypochlorit-Lösung³⁾. Nach diesem einfachen Verfahren sind

¹⁾ E. Schmidt, W. Striewsky und F. Hitzler, A. 560, 223 (1948).

²⁾ A. 560, 225 Anm. 10 (1948).

die beständigen Carbodiimide z. B. Methyl-[tert.-butyl]-⁴⁾, Di-isopropyl-⁵⁾, Di-cyclohexyl-⁶⁾, [tert.-Butyl]-cyclohexyl-⁷⁾ sowie Di-[tert.-butyl]-carbodiimid⁸⁾ in jeweils befriedigender Ausbeute nunmehr leicht zugängliche Verbindungen, welche die ehemals beschriebenen Eigenschaften besitzen.

Je nach Zusammensetzung des Thioharnstoffes werden nach beendeter Einwirkung des Hypochlorits wechselnde Mengen von Schwefel und Sulfat, somit auch ein jeweils verschieden großer Verbrauch von Hypochlorit für 1 Mol Thioharnstoff beobachtet⁹⁾. Wir verwenden zur Darstellung der erwähnten Carbodiimide für 1 Mol Thioharnstoff eine Lösung von 4 Mol Natriumhypochlorit und 4 Mol Natriumhydroxyd in 4 l Wasser. Wir wählen diese Zusammensetzung der Hypochlorit-Lösung unter der Annahme, daß der Schwefel, welcher bei der Umsetzung des Thioharnstoffs mit 1 Mol Hypochlorit entsteht, vollständig zu Schwefelsäure oxydiert und diese neutralisiert wird:



Alsdann gewährleisten noch 2 Mol Natriumhydroxyd ein hinreichend alkalisches Reaktionsgemisch.

Beschreibung der Versuche

I.

Methyl-[tert.-butyl]-carbodiimid⁴⁾

Unter Verwendung einer weithalsigen Flasche von 3 l Inhalt wird in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Natriumhypochlorit-Lösung¹⁰⁾ von 0° die

³⁾ Hypochlorit ist eines der zahlreichen Oxydationsmittel in alkalischer Lösung, welche N.N'-disubstituierte Thioharnstoffe in Carbodiimide überführen.

Monosubstituierte Thioharnstoffe reagieren ebenfalls mit wäßrigem alkalischen Natriumhypochlorit; von diesem wird Thiocarbamid in Schwefelsäure, Kohlendioxyd und Stickstoff gespalten; M. Oechsner de Coninck, C. r. **126**, 907 (1898).

⁴⁾ A. **560**, 224 (1948).

⁵⁾ E. Schmidt und W. Striewsky, B. **74**, 1289 (1941).

⁶⁾ E. Schmidt, F. Hitzler und E. Lahde, B. **71**, 1938 (1938).

⁷⁾ A. **560**, 226 (1948).

⁸⁾ A. **560**, 227 (1948).

⁹⁾ Vgl. Anm. 12, 15, 16, 18, 20, welche den jeweiligen Verbrauch an Natriumhypochlorit nach der Einwirkung auf 0,5 Mol einiger Thioharnstoffe angeben; bemerkenswert ist der vergleichsweise geringste Verbrauch von 1,76 Mol Hypochlorit bei der Umsetzung mit 1 Mol Di-[tert.-butyl]-thioharnstoff.

¹⁰⁾ Diese enthält 148,9 g (2 Mol) Natriumhypochlorit sowie 80 g (2 Mol) Natriumhydroxyd und wird durch Einleiten von 141,8 g (2 Mol) Chlor in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Lösung von 240 g (6 Mol) Natriumhydroxyd in 2 l Wasser bereitet.

Lösung von 0,5 Mol N-Methyl-N'-(tert.-butyl)-thioharnstoff¹¹⁾ in 300 ccm Methylenchlorid während 2 Stunden getropft; hierauf wird das Reaktionsgemisch, dessen Temperatur +10° nicht übersteigen darf, noch 3 Stunden gerührt¹²⁾. Alsdann werden die Schichten des Flascheninhaltes in einem Scheidetrichter von 4 l Inhalt getrennt; die wäßrige Schicht wird mit je 50 ccm Methylenchlorid zweimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen, mit 100 ccm Wasser gewaschen, werden über frisch geglühtem, gepulvertem Magnesiumsulfat unter häufigem Schütteln aufbewahrt. Nach 24 Stunden wird der Bodenkörper abfiltriert und dreimal mit Methylenchlorid gewaschen. Unter Verwendung einer kurzen Widmer-Spirale wird das Lösungsmittel über 10 g getrocknetem, gelbem Quecksilberoxyd D.A.B. 6 von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Methylenchlorids 125°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter etwa 90 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert¹³⁾ 14). Ausbeute 48,9 g (87,2% d. Th.).

Di-[isopropyl]-carbodiimid⁵⁾

80,2 g (0,5 Mol) N,N'-Di-[isopropyl]-thioharnstoff⁵⁾ werden während 2 Stunden zu der mechanisch gerührten und gekühlten Hypochlorit-Lösung¹⁰⁾ von 0° gegeben, in welcher 300 ccm Methylenchlorid suspendiert sind. Das Reaktionsgemisch, dessen Temperatur +10° nicht übersteigen darf, wird noch 4 Stunden¹⁵⁾ gerührt und, wie zuvor beschrieben, aufbereitet. Das Methylenchlorid wird über 10 g getrocknetem, gelbem Quecksilberoxyd D.A.B. 6 und über eine kurze Widmer-Spirale von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Lösungsmittels 130°. Hierauf wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter etwa 70 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert²³⁾ 14). Ausbeute 53,4 g (84,6% d. Th.).

II.

Di-[cyclohexyl]-carbodiimid⁶⁾

Unter Verwendung einer enghalsigen Flasche von 2,5–3 l Inhalt werden zu der Hypochlorit-Lösung¹⁰⁾ von +5° 300 ccm Petroläther (Sdp. 50–70°) und 120,1 g (0,5 Mol) sehr fein gepulverter N,N'-Di-[cyclohexyl]-thioharnstoff gegeben. Die Flasche, mit einem Gummistopfen gut verschlossen, wird auf einer langsam bewegten Schüttelmaschine geschüttelt. Während der ersten 5 Stunden ist das Schütteln bei merklicher Erwärmung des Reaktionsgemisches zu unterbrechen und wird nach jedesmaligem Abkühlen fortgesetzt. Nach 16-stündigem Schütteln¹⁶⁾ wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige

¹¹⁾ In einer Flasche von 500 ccm Inhalt werden 21,74 g (0,7 Mol) Methylamin in 20–25-proc. wäßriger Lösung nach Zugabe der Lösung von 57,6 g (0,5 Mol) tert. Butylsenföls in 300 ccm Methylenchlorid unter häufigem Umschütteln aufbewahrt. Nach 12 Stunden wird die Lösung des Thioharnstoffs in Methylenchlorid getrennt, mit etwa 150 ccm 5-proc. Essigsäure bis zur sauren Reaktion der wäßrigen Schicht gewaschen und hierauf verwendet; vgl. A. 568, 197 (1950).

¹²⁾ Alsdann sind 104–114 g (1,46 Mol) [70–77% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

¹³⁾ Ohne Vorlauf, als farblose, neutral reagierende Verbindung.

¹⁴⁾ Heiße Plumbit-Lösung wird von einer Probe des Carbodiimids nicht dunkel gefärbt.

¹⁵⁾ Alsdann sind 109 g (1,46 Mol) [73–74% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

¹⁶⁾ Alsdann sind 98,3 g (1,32 Mol) [65–67% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 50–70°) dreimal ausgeschüttelt wurde. Aus einem Claisen-Kolben wird das Lösungsmittel über 3 g Kaliumpermanganat¹⁷⁾ von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Petroläthers 140°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid unter 0,5 mm Druck in eine gekühlte Vorlage destilliert. Das gelb gefärbte Destillat wird in 250 ccm Petroläther (Sdp. 50–70°) gelöst und mit 50 g Quecksilber 8–10 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Hierauf werden Quecksilbersulfid und Quecksilber abfiltriert und der Petroläther über 3 g Kaliumpermanganat¹⁷⁾ von dem Carbodiimid bei gew. Druck abdestilliert. Das Carbodiimid wird unter 0,5 mm Druck destilliert^{13) 14)}. Ausbeute 92 g (89,2% d. Th.).

Aur ähnliche Weise wird

[*tert.-Butyl*]-*cyclohexyl-carbodiimid*⁷⁾

aus 107,2 g (0,5 Mol) N-[*tert.-Butyl*]-N'-*cyclohexyl*-thioharnstoff⁷⁾ unter Verwendung von 300 ccm Petroläther (Sdp. 30–50°) dargestellt. Nach 16-stündigem Schütteln¹⁸⁾, wie zuvor beschrieben, wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 30–50°) zweimal ausgeschüttelt wurde. Aus einem Claisen-Kolben wird das Lösungsmittel über 3 g Kaliumpermanganat¹⁷⁾ von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert, welches hierauf auf 160° erhitzt wird. Wenn diese Temperatur während einer halben Stunde beobachtet wurde, wird nach dem Abkühlen das Carbodiimid unter 1 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert. Das gelbgefärbte Destillat wird, wie zuvor beschrieben, mit 10 g Quecksilber behandelt und über 3 g Kaliumpermanganat¹⁷⁾ unter 1 mm Druck destilliert^{13) 14)}. Ausbeute 82 g (91% d. Th.).

III.

Di-[*tert.-butyl*]-*carbodiimid*⁸⁾

Unter Verwendung einer enghalsigen Flasche von 2 l Inhalt werden zu der Hypochlorit-Lösung¹⁹⁾ von +5° 300 ccm Petroläther (Sdp. 30–50°) und 94,2 g (0,5 Mol) N,N'-*Di*-[*tert.-butyl*]-thioharnstoff⁸⁾ gegeben. Die Flasche, mit einem Gummistopfen gut verschlossen, wird auf einer langsam bewegten Schüttelmaschine geschüttelt; vgl. II. Nach 16-stündigem Schütteln²⁰⁾ wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 30–50°) zweimal ausgeschüttelt wurde. Das Lösungsmittel wird über 3 g Kaliumpermanganat¹⁷⁾ und über eine kurze Widmer-Spirale von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Petroläthers 140°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert^{13) 14)}. Ausbeute 72,2 g (93,6% d. Th.).

¹⁷⁾ Dieses, in einer Kugelmühle zuvor fein gemahlen und getrocknet, dient zur Trennung von flüchtigen schwefelhaltigen Substanzen.

¹⁸⁾ Alsdann sind 70–82 g (0,94–1,10 Mol) [47–55% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

¹⁹⁾ Diese enthält 89,5 g (1,2 Mol) Natriumhypochlorit sowie 48 g (1,2 Mol) Natriumhydroxyd und wird durch Einleiten von 85,2 g (1,2 Mol) Chlor in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Lösung von 144 g (3,6 Mol) Natriumhydroxyd in 1,2 l Wasser bereitet.

²⁰⁾ Alsdann sind 65,3 g (0,88 Mol) [73% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

(Abgeschlossen am 27. Dezember 1950)

Neuerscheinung

Die Welt der chemischen Körper bei hohen und tiefen Temperaturen und Drucken

von

ERNST JÄNECKE

Prof. Dr. phil., Dr.-Ing. eh., Heidelberg

1950. 122 Seiten mit 82 Diagrammen u. 18 Tabellen im Text
Ganzleinen DM 12,20

Inhaltsübersicht:

Die Phasenregel / Das monovariante Gleichgewicht Fest-Gasförmig (*Clausius-Clapeyronsche* Gleichung) / Das monovariante Gleichgewicht Flüssig-Gasförmig (*Van der Waalssche* Zustandsgleichung) / Das vollständige *P-T-V*-Modell bei normalen Schmelzen / Normaler Fall des Gleichgewichts Fest-Flüssig, Schmelzen, Erstarren / Das Schmelzen kristallwasserhaltiger Salze unter Druck / Zwei feste Phasen bei gewöhnlichem Druck / Zwei Modifikationen, eine nur unter Druck / Rückläufige Schmelzkurven / Organische und anorganische Stoffe mit drei oder mehr Modifikationen ohne Tripelpunkte $S_1 + S_2 + S_3$ / Tripelpunkte Flüssig-Fest₁-Fest₂ / Wasser und die verschiedenen Eisarten / Der elektrische Widerstand von Metallen unter hydraulischem Druck / Metastabile Zustände bei Einstoffsystemen, Monotropie.

Das Buch behandelt die heterogenen Gleichgewichte von Einstoffsystemen. Der Verfasser hat eine rein abstrakte Darstellung und viel mathematisches Rechnen vermieden und dafür Beispiele bestimmter, experimentell untersuchter Systeme zum Verständnis herangezogen. Besonders hervorgehoben seien die Kapitel über die Gleichgewichte fester Modifikationen bei hohen Drucken, die in deutschen Veröffentlichungen bisher kaum erwähnt wurden. Die diesbezüglichen Arbeiten von *Bridgman*, für die dieser 1946 den Nobelpreis erhielt, sind eingehend berücksichtigt. Das Register, getrennt nach anorganischen und organischen Körpern, nennt 212 Elemente und Verbindungen, darunter 45 organische.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Preisherabsetzung

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abb. und zahlreichen Tabellen · Halbleinen

Statt DM 14.- jetzt nur noch DM 3.-

Bedingt durch die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse bestehen zwei Ausgaben des Buches nebeneinander, die Auflage 1945 beim Verlag Chemie und die Auflage 1948 beim Universitätsverlag Wagner, Innsbruck. Sie stimmen inhaltlich weitgehend überein.

Um das Nebeneinander der zwei Auflagen zu beenden, wird die Auflage 1945, obwohl sie auch in der Ausstattung durchaus einwandfrei ist, jetzt zu dem oben genannten stark herabgesetzten Preis ausgeliefert. Sobald der Restbestand dieser Auflage aufgebraucht ist, wird nur noch die Auflage 1948 vertrieben werden.

Aus Besprechungen:

„... Das Schmelzpunktmikroskop nach Kofler ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel des Chemikers geworden und sollte in keinem modernen Laboratorium fehlen... In den einzelnen Kapiteln des Buches finden wir genaue Angaben mit Beispielen über: Schmelzpunkt-Mikrobestimmung, Charakterisierung einer Substanz mit Hilfe der Lichtbrechung der Schmelze, Untersuchung von Gemischen, thermische Analyse, Polymorphie, Isomorphie u. a. ... Vervollständigt wird das Buch durch eine Tabelle von etwa 800 Substanzen, die charakterisiert sind durch Schmelzpunkt, eutektische Temperatur mit Benzil und Acetanilid, Brechungsexponenten der Schmelze bei einer bestimmten Temperatur, besondere Kennzeichen.“
(Chemiker-Zeitung 74, 12 [1950])

„... Das Buch ist in jeder Hinsicht sehr gut gelungen. Da es weder besondere experimentelle Fähigkeiten, noch erhebliche theoretische Kenntnisse voraussetzt — es ist vielmehr, namentlich im Kapitel Thermoanalyse, als Lehrbuch zu bezeichnen — stellt es für alle, die sich mit der Kennzeichnung fester organischer Stoffe oder Gemischen solcher zu beschäftigen haben, ein unentbehrliches Hilfsmittel dar.“
(Österr. Chem. Zeitg. 49, 232 [1948])

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

MONOGRAPHIEN

ZU

„ANGEWANDTE CHEMIE“ UND „CHEMIE-INGENIEUR-TECHNIK“

Nr. 55: Beiträge zur Oxydation von Cellulose mit Stickstoffdioxid

von Dr. Oskar Pfeiffer und Dr. Deodata Krüger †
1949. 85 Seiten mit 33 Abbildungen und 28 Tabellen. Kart. DM 9. –

Nr. 56: Die Raman-Spektren von Olefinen

von Prof. Dr. Josef Goubeau gemeinsam mit Erika Köhler, Elisabeth Lell, Maria Nordmann und Elisabeth Tschentscher
1948. 24 Seiten. Kart. DM 4. –

Nr. 57: Untersuchungen zur Zerstäubungstrocknung

Theorie und Anwendung der Zerstäubung in Trockenapparaten
von Dr. Curt Edeling
2. Auflage. 1950. 56 Seiten mit 55 Abbildungen. Kart. DM 6. –

Nr. 58: Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen

Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen
von Dr. Wolfgang Gruber
1950. 72 Seiten. Kart. DM 4.50

Nr. 59: Über Gaszentrifugen

Anreicherung der Xenon-, Krypton- und Selen-Isotope nach dem Zentrifugenverfahren
von Dr.-Ing. K. Beyerle, Prof. Dr. W. Groth, Prof. Dr. P. Hardeck und Prof. Dr. H. J. D. Jensen unter Mitarbeit von Dr. G. Beggerow, Dr. V. Faltings, E. Nann und Dr. Kl. A. Suhr
1950. 68 Seiten mit 29 Abbildungen. Kart. DM 9.80

Nr. 60: Die silicatischen Tonminerale

von Dr. Karl Jasmund
1951. 142 Seiten mit 40 Abbildungen und 67 Tabellen. Kart. DM 15.80

Nr. 61: Organische Peroxyde

von Dr.-Ing. Walter Eggersglüß
1951. 86 Seiten mit 14 Abbildungen und 31 Tabellen. Kart. DM 9.60

Nr. 62: Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen

von Dr. Gerhard Schrader
1951. 62 Seiten. Kart. DM 7.50

Im Frühjahr 1951 erscheint:

Nr. 63: Teilchengewichtsbestimmung organischer Verbindungen mit Hilfe der Dialysenmethode

Ein Beitrag zur Frage der Solvation gelöster organischer Substanzen
von Dr. Hans Spandau
1951. Etwa 88 Seiten mit 13 Abbildungen. Kart. etwa DM 9.60

Die Reihe wird fortgesetzt.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator
Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE



BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse



RIEDEL-DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

VERLAG CHEMIE, GMBH., ABTEILUNG ANTIQUARIAT
WEINHEIM/BERGSTRASSE

In einigen Exemplaren sind einzeln lieferbar:

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

Jg. 13—65, 67 und 75/76.

Jg. 75 (1942). Nr. 1—12.

Jg. 72 (1939). Nr. 10—12 u. Reg.

Jg. 76 (1943). Nr. 1—12 u. Reg.

Jg. 74 (1941). Nr. 7—12 u. Reg.

Jg. 77 (1944). Nr. 1—4 u. 9—12.

Preise auf Anfrage.

Zu kaufen gesucht:

Justus Liebigs Annalen der Chemie.

Vollständige Reihe und größere Teilserien.

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.