

Näheres zeigt der in der Asher'schen Buchhandlung, Unter den Linden No. 13, ausgelegte Plan der Vorträge; ebenda werden in den Tagen vom 19. bis 28. d. Mts. Meldungen wegen Verabfolgung von Zutrittskarten entgegen genommen werden. Der Preis einer für sämtliche Vorträge gültigen Zutrittskarte beträgt 6 M.

Dr. E. Hartig,
Geh. Reg.-Rath, Professor
an der Königl. technischen Hochschule
zu Dresden,
Mitglied des Kaiserl. Patentamts.

Dr. J. Kohler,
Professor
an der Königl. Friedrich Wilhelms-
Universität zu Berlin.

Dr. Otto N. Witt,
Professor an der Königl. techn. Hochschule zu Berlin.

Der Vorsitzende begrüsst das in der Sitzung anwesende auswärtige Mitglied Hrn. Professor Auguste Béhal aus Paris.

Der Vorsitzende:
G. Kraemer.

Der Schriftführer:
A. Pinner.

Mittheilungen.

461. W. N. Nagai: Ueber das Paeonol.

(Aus dem Kaiserlich Japanischen hygienischen Untersuchungsamt; eingegangen am 1. October; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. Tiemann.)¹⁾

Aus einer in Japan und China vielfach verwandten Droge, der Wurzelrinde von *Paeonia Moutan* ist von Martin und Yagi²⁾ im Jahre 1878 eine in weissen Nadeln krystallisirende Substanz von aromatischem Geruche isolirt, aber nicht näher charakterisirt worden.

¹⁾ Die wesentlichen Ergebnisse der Untersuchung des Paeonols habe ich im Namen des Hrn. Prof. Nagai der Gesellschaft bereits am 24. Mai 1886 in einem mündlichen Vortrage mitgetheilt und bei dieser Gelegenheit die von Hrn. Nagai dargestellten und mir freundlichst überlassenen einzelnen Präparate vorgezeigt. Ich verdanke der Güte des Hrn. Dr. Y. Tahara, eines Schülers und Mitarbeiters von Prof. Nagai, die Uebersetzung der von letzterem in den Berichten der Japanischen pharmaceutischen Gesellschaft (Jahrgang 1888, No. 77 und 81) veröffentlichten Abhandlungen über Paeonol, woraus ich die vorstehende Mittheilung für die Berichte zusammengestellt habe. Hr. Dr. W. Will ist auf den betreffenden Vortrag in einer kurzen Notiz über Paeonol, diese Berichte XIX, 1776, zurückgekommen. Ferd. Tiemann.

²⁾ Archiv der Pharmacie, Bd. X, 4. Heft.

Ich habe die Untersuchung dieser Substanz, welche ich aus dem weiter unten erläuterten Grunde Paeonol nenne, aufgenommen und dabei die nachstehenden Resultate erhalten:

Darstellung des Paeonols.

Die Wurzelrinde von *Paeonia Moutan* ist besonders an Bruchstellen häufig mit weissen, glänzenden, aromatisch riechenden Nadeln bedeckt, welche leicht von Aether gelöst werden. Die Krystalle bestehen aus Paeonol, welches der Droge leicht und vollständig auf folgendem Wege entzogen werden kann:

Man erschöpft die fein gepulverte Wurzelrinde mit Aether und schüttelt den concentrirten Aetherauszug mit Sodälösung, welche daraus nur Verunreinigungen und nicht auch Paeonol aufnimmt. Dieses geht dagegen in Natronlauge über und wird daraus durch Schwefelsäure wieder in Freiheit gesetzt. Man extrahirt mit Aether und erhält beim Verdunsten desselben ein Oel, das nach kurzer Zeit zu einem Krystallbrei erstarrt. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol wird die Verbindung im reinen Zustande gewonnen.

Eigenschaften und Zusammensetzung des Paeonols.

Das Paeonol krystallisirt in farblosen, glänzenden Nadeln, welche bei 50° schmelzen; es ist mit Wasserdämpfen flüchtig, riecht aromatisch, schmeckt brennend, löst sich wenig in kaltem, leichter in heissem Wasser und leicht in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Eisenchlorid ruft in der wässerigen und alkoholischen Lösung eine rothviolette Färbung hervor, concentrirte Schwefelsäure löst die Substanz ohne Farbenveränderung auf. Paeonol wird nicht von Alkalimetalcarbonaten und Ammoniak, leicht aber von kaustischen Alkalien aufgenommen und giebt gut krystallisirende Alkalimetallsalze. Die Verbindung besitzt mithin einen phenolartigen Charakter und ist aus diesem Grunde Paeonol genannt worden. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel $C_9H_{10}O_3$.

Elementaranalyse:

	Theorie		Versuch		
C ₉	108	65.06	64.69	64.60	64.50
H ₁₀	10	6.02	6.40	6.60	6.42
O ₃	48	28.92	—	—	—
	166	100.00			

Um die chemische Constitution des Paeonols zu ergründen, wurden folgende Versuche angestellt:

Kalischmelze.

Wenn man 1 Theil Paeonol mit 4 Theilen Kaliumhydrat unter Zusatz von wenig Wasser in einer Silberschale schmilzt, so färbt sich

die Masse anfangs röthlich, später unter lebhafter Gasentwicklung braun. Man erhält im Schmelzen, solange eine herausgenommene Probe bei dem Ansäuern mit Schwefelsäure noch Paeonolgeruch erkennen lässt.

Resacetophenon (Dioxyacetophenon),
 $C_6H_3 \cdot (COCH_3)(OH)(OH)$.

Wenn man die erkaltete Kalischmelze in Wasser löst, die Lösung filtrirt und mit Schwefelsäure ansäuert, so scheiden sich nach einiger Zeit Krystallnadeln ab, welche auf einem Filter gesammelt und aus heissem Wasser umkrystallisirt werden. Die so gereinigte Substanz bildet farblose, bei 142° schmelzende Nadeln, löst sich schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser, Alkohol und Aether, wird sowohl von kaustischen Alkalien als auch von Alkalimetallcarbonaten aufgenommen, giebt mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung eine weinrothe Färbung und zeigt alle Eigenschaften des von Nencki und Sieber ¹⁾ durch Erhitzen eines Gemisches aus Resorcin, Eisessig und Zinkchlorid dargestellten Resacetophenons.

	Theorie		Versuch
C ₈	96	63.16	62.40
H ₈	8	5.26	5.52
O ₃	48	31.58	—
	152	100.00	

α -Resorcylsäure, $C_6H_3 \cdot CO_2H(OH)(OH)$.

Die von dem Resacetophenon abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit Aether erschöpft und der Aetherauszug zuerst mit Sodalösung, sodann mit Natronlauge behandelt.

Sodalösung nimmt daraus eine Säure auf, welche durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Ausbütteln mit Aether isolirt und durch Umkrystallisiren aus Wasser rein gewonnen wurde. Die so dargestellte Säure krystallisirt in langen, farblosen Nadeln, welche bei 201° unter Kohlensäureentwicklung schmelzen und deren wässrige Lösung durch Eisenchlorid dunkelroth gefärbt und durch Bleiacetat flockig gefällt wird. Silbernitrat erzeugt in der durch Ammoniak neutralisirten Lösung der Säure einen aus sternförmig gruppirten Nadeln bestehenden, nach der Formel $C_7H_5O_4$ Ag zusammengesetzten Niederschlag.

¹⁾ Journ. für prakt. Chemie [2] 23, 147.

Silberbestimmung:

Ber. für $C_7H_5O_4Ag$	Gefunden
Ag 41.38	40.62 pCt.

Die betreffende Säure wird durch diese Versuche als 1, 2, 4-Dioxybenzoësäure charakterisirt, welche von verschiedenen Forschern untersucht und von Tiemann und Parrisius ¹⁾ als β -Resorcylsäure bezeichnet worden ist.



In die Natronlauge, mit welcher die oben erwähnte ätherische Lösung nach der Abtrennung der β -Resorcylsäure durch Natriumcarbonat geschüttelt wurde, gehen etwas Resacetophenon und Resorcin über, welche durch Umkrystallisiren aus heissem Benzol von einander getrennt werden können. Das so dargestellte Resorcin zeigte alle für diese Verbindung charakteristischen Eigenschaften.

Durch die Kalischmelze wird Paeonol mithin in der Weise abgebaut: 1) dass an Stelle einer Methylgruppe Wasserstoff tritt und Resacetophenon entsteht; 2) dass ein Theil des gebildeten Resacetophenons zu β -Resorcylsäure oxydirt wird und 3) dass ein Theil der entstandenen β -Resorcylsäure in Kohlensäure und Resorcin zerfällt.

Zerlegung des Paeonols durch Jodwasserstoffsäure.

Wenn man Paeonol mit der zwanzigfachen Menge starker Jodwasserstoffsäure von 1.67 Volumgewicht im geschlossenen Rohre fünf Stunden lang bei circa 150° digerirt, so zerfällt es glatt in Jodmethyl und Resacetophenon. Das erstere wurde durch Destillation mit Wasserdampf, sowie Waschen mit Soda- und Natriumthiosulfatlösung isolirt und an seinem bei 45° liegenden Siedepunkte erkannt. Das letztere wurde durch Umkrystallisiren des Destillationsrückstandes aus heissem Wasser gereinigt und an seinem bei 142° liegenden Schmelzpunkt und den nachstehenden analytischen Zahlen erkannt:

	Berechnet	Gefunden
C	63.16	62.79 pCt.
H	5.26	5.64 »

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass das Paeonol ein methylyirtes Resacetophenon ²⁾, bezw. ein hydroxylyirtes und methoxylyirtes Acetophenon ist. Durch die Umwandlung in Resacetophenon ist die

¹⁾ Diese Berichte XIII, 2358.

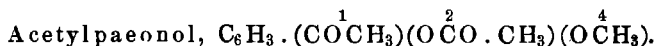
²⁾ Es ist inzwischen Hrn. Dr. Y. Tahara (diese Berichte XXIV, 2459) gelungen, das Paeonol durch partielle Methylyring des Resacetophenons zu regeneriren.
Ferd. Tiemann.

Stellung der beiden, dem Benzolkern anhaftenden Sauerstoffatome gegeben und unentschieden bleibt nur, ob die Methoxyl- oder Hydroxylgruppe sich in der Ortho- bzw. Parastellung befindet.

Um die Constitution des Paeonols auch nach dieser Richtung aufzuklären, habe ich versucht, die Kohlenstoffseitenkette desselben abzubauen.

Wie andere Phenole, erleidet auch das Paeonol unter der directen Einwirkung von Oxydationsmitteln, wie Chromsäure, Kaliumpermanganat u. s. w. eine tiefgreifende Zersetzung, wobei nur Kohlensäure, Oxalsäure und Essigsäure als fassbare Oxydationsproducte auftreten.

Ich habe daher zunächst Versuche zur Ersetzung des Wasserstoffs im Phenolhydroxyl des Paeonols durch Acetyl angestellt, und dabei die auffallende Beobachtung gemacht, dass das normale Acetylderivat des Paeonols nicht entsteht, wenn man die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat vornimmt. Statt dessen werden unter diesen Bedingungen zwei wohlcharakterisirte Verbindungen erhalten, von denen die eine bei 160°, die andere bei 130° schmilzt und über welche ich in einer anderen Mittheilung berichten werde¹⁾. Das normale Acetylderivat kann man dagegen unschwer auf folgendem Wege darstellen:



Gleiche Gewichtstheile von Paeonol und Essigsäureanhydrid werden circa 30 Stunden am Luftkühler digerirt. Das Reactionsproduct wird in einer Porzellanschale mit Wasser übergossen und das Gemisch behufs Verjagung der gebildeten Essigsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Man erhält dabei ein braunes Oel, welches nach einiger Zeit krystallinisch erstarrt und noch etwas unverändertes Paeonol enthält. Zur Entfernung des letzteren wird das zerkleinerte Reactionsproduct mit Petroleumäther von 55 — 57° Siedepunkt sorgfältig ausgewaschen, welcher das Paeonol aufnimmt und das Acetylderivat grösstentheils ungelöst zurücklässt. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol wird dieses in glänzenden, flachen Nadeln gewonnen, welche sich in Alkohol, Aether, Eisessig, wie auch in verdünnter Essigsäure lösen und bei 46.5° schmelzen. Eine alkoholische Lösung des von Paeonol vollständig getrennten Acetylpaeonols wird durch Eisenchlorid nicht mehr gefärbt.

¹⁾ Die chemische Constitution dieser Verbindungen wird voraussichtlich leicht aufzuklären sein, nachdem Hr. Dr. Y. Tahara (diese Berichte XXIV, 2462) die Beobachtung gemacht hat, dass die Carbonylgruppe des Paeonols sich mit Essigsäureanhydrid bei Anwesenheit von Natriumacetat ebenso wie die Formylgruppe der aromatischen Aldehyde condensirt. Ferd. Tiemann.

Elementaranalyse:

	Theorie		Versuch
C ₁₁	132	63.46	63.30
H ₁₂	12	5.77	6.24
O ₄	64	30.77	—
	208	100.00	

Umwandlung des Acetylpaeonols in *p*-Methoxysalicylsäure,
 $C_6H_3(CO_2H)(OH)(OCH_3)$.

Dieselbe lässt sich bewerkstelligen, indem man Acetylpaeonol in verdünnter Essigsäure löst, auf 1 Theil desselben 6 Theile Kaliumpermanganat (das Doppelte der theoretisch erforderlichen Menge), in 60 Theilen Wasser gelöst, allmählich hinzufügt und das Gemisch auf dem Wasserbade bis zur völligen Entfärbung der Flüssigkeit erwärmt. Die von ausgeschiedenem Mangansuperoxyhydrat abfiltrirte Lösung wird durch Extrahiren mit Aether von unangegriffenem Acetylpaeonol befreit, auf ein geringes Volum eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Dieser hinterlässt beim Verdunsten einen öligen Rückstand, welcher allmählich krystallinisch erstarrt. Er besteht aus *p*-Methoxyacetsalicylsäure: $C_6H_3(CO_2H)(OCOCH_3)(OCH_3)$. Die letztere wird durch Umkrystallisiren aus Alkohol in flachen, bei 140° schmelzenden Nadeln erhalten, welche sich leicht in Alkohol und Aether, schwer in kaltem und ziemlich leicht in heissem Wasser lösen. Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt, woran man erkennen kann, dass die acetylirte Säure frei von der leicht daraus entstehenden *p*-Methoxysalicylsäure ist. Das Vorhandensein der Acetylgruppe in der Verbindung lässt sich durch Erhitzen derselben mit Alkohol und Schwefelsäure, wobei Geruch nach Essigäther auftritt, nachweisen.

Ich habe die acetylirte Säure nicht analysirt, sondern durch Verseifen mit Kalilauge daraus alsbald die *p*-Methoxysalicylsäure dargestellt, welche zuerst Tiemann und Parrisius¹⁾ durch partielle Methylierung der β -Resorcyssäure und später Körner und Bertoni²⁾ durch Erhitzen von Monomethylresorcinnatrium im Kohlensäurestrom erhalten haben.

Die von mir bereitete Säure stimmt mit den von diesen Forschern angegebenen Eigenschaften der *p*-Methoxysalicylsäure überein. Sie ist leichter in heissem als in kaltem Wasser löslich und wird von Alkohol wie Aether sehr leicht aufgenommen. Ihre wässerige Lösung wird

¹⁾ Diese Berichte XIII, 2376.

²⁾ Diese Berichte XIV, 847.

durch Eisenchlorid intensiv rothviolett gefärbt. Aus ihrer mit überschüssigem Ammoniak versetzten Lösung fällt Baryumchlorid ein basisches Baryumsalz, und aus der genau mit Ammoniak neutralisirten Lösung scheidet sich auf Zusatz von Silbernitrat das schwerlösliche normale Silbersalz ab, welches durch Umkrystallisiren aus siedendem Wasser in weissen Nadeln gewonnen wird. Den Schmelzpunkt der *p*-Methoxysalicylsäure habe ich bei 156° beobachtet; Tiemann und Parrisius geben 154°, Körner und Bertoni 151.5° an.

Elementaranalyse:

	Theorie		Versuch	
C ₈	96	57.14	56.87	56.76
H ₈	8	4.76	5.10	5.56
O ₄	64	38.10	—	—
	168	100.00		

Silberbestimmung im Silbersalze:

	Ber. für C ₈ H ₇ O ₄ Ag	Gefunden	
Ag	39.27	38.65	38.77 pCt.

Constitution des Paeonols.

Das Paeonol ist, wie bereits dargethan wurde, ein methoxylirtes, hydroxylirtes Acetophenon und zwar ein methylirtes Resacetophenon. Durch die Ueberführung in *p*-Methoxysalicylsäure wird das Paeonol als *p*-Methoxy-*o*-oxyacetophenon C₆H₃(CO¹CH₃)(OH)(O⁴CH₃) charakterisirt.

Das Paeonol ist ein Phenolketon, es verbindet sich jedoch nicht mehr mit saurem, schwefligsaurem Natrium und verhält sich in dieser Hinsicht ähnlich wie andere hochconstituirte Ketone z. B. das Acetophenon, welches ebenfalls eine Doppelverbindung mit Natriumbisulfid nicht mehr eingeht.

Bei der Ausführung der beschriebenen Versuche habe ich mich der ausdauernden und geschickten Unterstützung des Hrn. Dr. Y. Tahara zu erfreuen gehabt, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.