

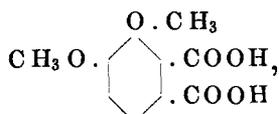
**62. Martin Freund und Fritz Horst: Zur Kenntniss der Norhemipinsäure<sup>1)</sup>.**

(Vorgetragen von Hrn. M. Freund in der Sitzung am 26. Juni 1893.)

Während die von G. Goldschmidt beim Abbau des Papaverins aufgefundenene Metahemipinsäure<sup>2)</sup>,



sich nach Versuchen Rossin's<sup>3)</sup> durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung von Jodmethyl in die entsprechende Dioxyphthalsäure überführen lässt, erleidet die isomere Hemipinsäure,



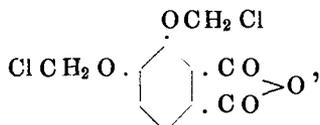
wie von verschiedenen Seiten<sup>4)</sup> beobachtet worden ist, dabei eine weitergehende Zersetzung. Die zuerst gebildete Methylnorhemipinsäure,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)(\text{COOH})_2$ , verliert Kohlensäure und geht in



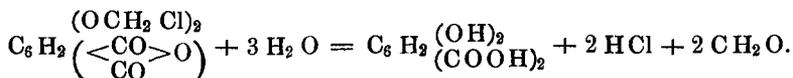
Isovanillinsäure resp. Protocatechusäure über.

Wir haben daher den Abbau der Hemipinsäure in anderer Weise zu bewerkstelligen gesucht und sind durch Erhitzen derselben mit Phosphorpentachlorid zum Ziele gelangt.

Die Säure verwandelt sich zunächst in ihr Anhydrid, welches in eine Reihe gechlorter Producte übergeht. Bei Einhaltung gewisser Bedingungen entsteht hauptsächlich die Verbindung



welche beim Kochen mit Wasser sich glatt in Salzsäure, Formaldehyd und Dioxyphthalsäure spaltet:



<sup>1)</sup> Vergl.: Zur Kenntniss der Norhemipinsäure, Fritz Horst, Inaug.-Diss., Berlin 1893.

<sup>2)</sup> Monatsh. f. Chem. 9, 780.

<sup>3)</sup> Monatsh. f. Chem. 12, 986.

<sup>4)</sup> Mathiesen und Foster, Ann. d. Chem., Suppl. I, 333; Liechti, Ann. d. Chem. Suppl. VII, 151; Beckett und Wright, Journ. Chem. Soc. 1876; Wegscheider, Monatsh. f. Chem. 3, 380.

Die nebenbei sich bildenden, höher gechlorten Körper konnten nicht isolirt werden. Es unterliegt aber keinem Zweifel, dass dieselben durch weiteren Eintritt von Halogen für Wasserstoffatome der Methylgruppen oder auch vielleicht durch Ersatz von Carboxylsauerstoff gegen Chlor entstehen, denn beim Digeriren mit Wasser gehen sie ebenfalls in Dioxyphtalsäure über. Der Abbau der Hemipinsäure vollzieht sich daher in ganz ähnlicher Weise, wie derjenige der Piperonylsäure<sup>1)</sup> und Hydrastsäure<sup>2)</sup>.

Die Norhemipinsäure ist eine gut krystallisirte Verbindung, welche durch Darstellung einiger Salze näher charakterisirt wurde. Beim Erhitzen geht sie glatt in ihr Anhydrid über; letzteres besitzt saure Eigenschaften und bildet intensiv gelb gefärbte Salze von der Zusammensetzung  $C_8 H_3 O_5 Me$ .

#### Experimenteller Theil.

Die für die vorliegenden Versuche verwendete Hemipinsäure wurde aus dem Säuregemisch bereitet, welches bei der fabrikmässigen Darstellung des als Arzneimittel dienenden Hydrastinins aus Hydrastin als Nebenproduct gewonnen wird<sup>3)</sup>. Dies Gemisch besteht zum grössten Theil aus Opiansäure neben geringeren Mengen von Hemipinsäure und lässt sich durch Auflösen in Soda und Oxydation mit Permanganat leicht in reine Hemipinsäure verwandeln.

#### Einwirkung von Phosphorpentachlorid.

Als 1 Mol. getrockneter Hemipinsäure mit etwa 4 Mol. Pentachlorid im Rohr zwei Stunden auf  $140^\circ$  erhitzt wurde, lieferte das flüssige Reactionsproduct beim Eingiessen in Wasser einen festen Körper, der aus nichts anderem wie dem Anhydrid der Hemipinsäure bestand<sup>4)</sup>.

Nach dreistündigem Erhitzen auf  $150^\circ$  liess sich durch Behandeln des Rohrinhaltes mit Wasser eine gut krystallisirte Säure vom Schmp.  $150-155^\circ$  isoliren, die alle Reactionen der Norhemipinmethylläthersäure,  $C_6 H_2 (OCH_3)(OH)COOH$  1. 2. 3. 4, zeigte.

Nunmehr wurde Hemipinsäure (1 Mol.) mit Phosphorpentachlorid (5 Mol.) 5 Stunden auf  $170-175^\circ$  erhitzt. Der Rohrinhalt bestand aus einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit. Beim Eintragen in Eiswasser zersetzte sich dieselbe nur langsam und es hinterblieb ein dickflüssiges Oel, das selbst nach zwei Tagen noch nicht fest geworden war.

<sup>1)</sup> Fittig und Remsen, Ann. d. Chem. 159, 129.

<sup>2)</sup> Freund und Dormeyer, Ann. d. Chem. 271, 383.

<sup>3)</sup> Wir verdanken dieses Präparat der Firma E. Merck in Darmstadt.

<sup>4)</sup> Siehe Prinz, Journ. f. prakt. Chem. [2] 241 370.

Wurde die Flüssigkeit hingegen in Wasser von Lufttemperatur ohne Kühlung gegossen, so ging die Zersetzung unter starker Erwärmung schnell vor sich und das anfänglich abgeschiedene Oel wurde nach 10—15 Minuten fest.

Bei näherer Untersuchung zeigte es sich, dass das so erhaltene Product aus einem Gemenge von noch unzersetztem Oel und einem weissen, krystallinischen Körper bestand. Die Masse wurde auf Thon gestrichen, darauf mit Aether erst verrieben und dann damit ausgekocht. Die dabei zurückbleibenden weissen Krystalle zeigten den Schmp. 156°. Aus siedendem Benzol, worin die Substanz nicht sehr löslich ist, erhält man farblose, rhombische Täfelchen, welche bei 166° schmelzen, aber schon bei 160° zu erweichen beginnen. Dieselben erleiden beim Trocknen keinen Gewichtsverlust.

Die Analysen führten zur Formel  $C_{10}H_6Cl_2O_5$ .

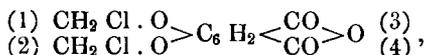
Analyse: Ber. für  $(C_{10}H_6Cl_2O_5)$ .

Procente: C 43.32, H 2.17, Cl 25.63.

Gef. » » 43.39, » 2.29, » 25.22.

Dass der vorliegende Körper als

O-di-chlormethoxy-phtalsäureanhydrid,



aufzufassen ist, ergibt sich aus seinen Reactionen.

Beim Kochen mit Wasser tritt intensiver Geruch nach Formylaldehyd auf, welcher letzterer zur Identificirung in Hexamethylen-tetraamin übergeführt wurde. Die nach mehrstündigem Digeriren entstandene klare Lösung enthält neben Chlorwasserstoff Norhemipin-säure, die nach dem Eindampfen sich in Krystallen vom Schmp. 208 bis 210° abscheidet. Hiermit ist bewiesen, dass die Chloratome sich nicht im Kern der Verbindung befinden.

Als Anhydrid charakterisirt sich der Körper durch seine Unlöslichkeit in kalter Soda. Beim Zusammenschmelzen mit Resorcin entsteht eine dunkelrothe Masse, welche sich in Alkali mit braunrother Farbe ohne Fluorescenz auflöst; beim Uebersättigen dieser Lösung mit Salzsäure fällt ein gelbrother, flockiger Niederschlag aus. Wird das Dichlorproduct mit alkoholischem Ammoniak gekocht, so löst es sich nach kurzer Zeit mit schwachgrüner Fluorescenz; bei weiterem Kochen wird die Lösung trübe und sondert ein gelblichgrünes Harz ab.

Bei einem anderen Versuche wurde statt des eben beschriebenen Dichlorkörpers ein bei 130—135° schmelzendes, gut krystallisirtes Product erhalten, dessen Analysen auf die Formel  $C_9H_5O_3Cl$  stimmen.

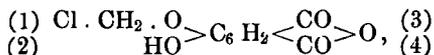
Analyse: Ber. für  $C_9H_5O_5Cl$ .

Procente: C 47.2, H 2.2, Cl 15.5.

Gef. » » 47.7, » 2.7, » 16.3.

Die Bildung einer solchen Verbindung ist ohne Weiteres verständlich, wenn man sie als

Chlormethoxyl-oxyphthalsäureanhydrid,



betrachtet.

Norhemipinsäure,  $C_{10}H_{10}O_6 + H_2O$ .

Zur Bildung des Zwischenproductes von der Formel  $C_{10}H_6Cl_5O_5$  sind der Theorie nach auf 1 Mol. Hemipinsäure 3 Mol. Phosphor-pentachlorid erforderlich. Indessen hat es sich gezeigt, dass, wenn man von letzterem einen grösseren Ueberschuss anwendet, die Ausbeuten bessere sind. Zur Gewinnung reiner Norhemipinsäure ist übrigens die Isolirung des gechlorten Anhydrids nicht nöthig. Der Inhalt mehrerer Röhren, welche, mit je 5 g trockner Hemipinsäure und 25 g Pentachlorid beschickt, 5 Stunden auf  $170-175^\circ$  erhitzt worden sind, wird, ohne zu kühlen, in Wasser gegossen.

Unter heftiger Reaction scheidet sich dabei ein Oel ab, welches sich nach einiger Zeit in eine halb feste Masse verwandelt.

Versuche, dieses Product durch Kochen mit wässrigem oder alkoholischem Kalihydrat zu zersetzen, führten zu keinem günstigen Resultat. Die Flüssigkeit färbte sich dabei ganz dunkel, und es schied sich schliesslich ein Harz ab. Ziemlich glatt vollzieht sich dagegen die Zerlegung, wenn man jenes Product mehrere Stunden auf dem Wasserbade mit Wasser digerirt. Unter starker Entwicklung von Formaldehyd geht die Hauptmenge allmählich in Lösung; jedoch ist es nöthig, die abfiltrirte Flüssigkeit noch lange unter Rückfluss im Sieden zu erhalten, da sonst nach der Concentration halogenhaltige Substanz mit auskrystallisirt.

Aus der mit Thierkohle behandelten, grünlichgelb gefärbten, concentrirten Lösung schied sich beim Erkalten die Substanz in gefärbten Krystallkrusten ab. Bei weiterem Eindampfen der nur noch wenig gefärbten Mutterlauge wurde ein etwas reineres Material erhalten.

Zur Reinigung löst man die Substanz am besten im heissen Wasser, kocht mit etwas Thierkohle und lässt die filtrirte Lösung in conc. Salzsäure laufen. Auf diese Weise wurde schliesslich ein Material erhalten, das nur noch schwach gelb gefärbt war.

Rein weiss gewinnt man die Säure, wenn sie aus ihrem gut krystallisirenden Ammonium- oder Baryumsalz abgeschieden wird.

In reinem Zustande krystallisirt sie aus wässriger Lösung in langen, schmalen, farblosen, rhombischen Tafeln oder in dicken rhombischen Säulen. Bei der Zersetzung von Salzlösungen wurden gewöhnlich prachtvoll ausgebildete Rhomboëder erhalten.

Die Säure enthält 1 Mol. Krystallwasser, welches bei  $105^{\circ}$  leicht entweicht.

Analyse: Ber. für  $C_8H_6O_6 + H_2O$ .

Procente: C 44.44, H 3.70,  $H_2O$  8.33.

Gef. » » 44.52, 44.66, » 3.57, 3.66, » 8.57.

Ber. für  $C_8H_6O_6$ .

Procente: C 48.48, H 3.03.

Gef. » » 48.27, » 3.09.

In Schmelzröhren erhitzt, wird die Substanz bei  $170 - 175^{\circ}$  etwas trübe, klärt sich aber dann wieder und schmilzt bei  $210 - 212^{\circ}$  unter Aufschäumen zu einer gelbbraunen Flüssigkeit, welche sehr bald zu schwach gefärbten Krystallen erstarrt. Letztere bestehen, wie ihr Schmp.  $237 - 238^{\circ}$  beweist, aus dem Anhydrid der Norhemipin-säure.

Die Säure ist leicht löslich in Alkohol und heissem Wasser, weniger in kaltem; ziemlich löslich in heissem Eisessig, verdünnter Essigsäure und Salzsäure, kaum löslich in Aether, Benzol oder Ligroin.

Ihre wässrige Lösung wird durch Silbernitrat nicht gefällt. Eisenchlorid ruft eine tiefblaue Färbung hervor.

Das neutrale Ammoniumsalz,  $C_6H_2(OH)_2(COONH_4)_2$ , wurde durch Uebersättigen der Säure mit Ammoniak und Eindampfen der Lösung erhalten. Es krystallisirt aus der Lösung in Ammoniak in prachtvollen, sehr flächenreichen Säulen, aus wässriger stark concentrirter Lösung bei schnellem Erkalten in haarfeinen Nadeln. Man erhält es am besten aus der wässrigen Lösung durch Ausfällen mit Alkohol.

Im Schmelzröhrchen erhitzt, fängt es bei  $175 - 180^{\circ}$  an gelb zu werden und schmilzt bei  $202^{\circ}$  unter heftigem Aufschäumen zu einer gelben Flüssigkeit, welche alsbald zu strahlenförmig gruppirten Nadeln erstarrt.

Das Salz enthält kein Krystallwasser.

Analyse: Ber. für  $C_8H_{12}N_2O_6$ .

Procente: C 41.38, H 5.27.

Gef. » » 41.58, » 5.32.

Eine wässrige Lösung des Salzes gab mit:

1. Silbernitrat einen weissen Niederschlag, der sich aber beim Erwärmen sofort, in der Kälte langsam unter Dunkelfärbung zersetzte;

2. Baryumchlorid einen weissen flockigen Niederschlag, der sehr bald krystallinisch wurde und beim Erwärmen mit Essigsäure sich

löste; unter dem Mikroskop erschienen beiderseits lancettförmig zugespitzte, zu Sternen gruppierte Plättchen;

3. Calciumchlorid einen weissen gelatinösen Niederschlag, der sich beim Erwärmen mit Wasser sehr schwer löste und beim Erkalten wieder amorph abschied;

4.  $\text{Cu SO}_4$  rothbraune Flocken;

5.  $\text{Fe Cl}_3$  eine schwarzviolette Färbung, die bei weiterem Zusatz von Eisenchlorid in tiefviolett übergang und beim Zufügen von Soda rothviolett wurde;

6.  $\text{Pb (NO}_3)_2$  einen weissen flockigen Niederschlag, der beim Digeriren mit Wasser krystallinisch wurde und aus sehr kleinen, zu weilen kreuzförmig durchwachsenen Nadelchen bestand;

7. Salzsäure bei vorsichtigem Zusatz zuerst das saure Ammoniumsalz (feine verfilzte Nadeln); bei weiterem Zusatz entsteht klare Lösung woraus die Säure in prachtvollen Rhomboëdern krystallisirt.

Bei einem Versuch durch Erhitzen des Ammonsalses zum Irid der Norhemipinsäure zu gelangen, wurde nur eine sehr kleine Menge eines Körpers gewonnen, der aus heissem Wasser in langen, schwach grünlichen Nadeln krystallisirte. Letztere schmolzen bei  $320^\circ$  noch nicht; in Wasser lösten sie sich mit starker Fluorescenz; mit Ammoniak und Natronlauge bildeten sie intensiv gelb gefärbte Salze.

Das saure Ammoniumssalz,  $\text{C}_8 \text{H}_5 \text{O}_6 \cdot \text{NH}_4 + \text{H}_2\text{O}$ , wird aus dem neutralen erhalten, indem man zur wässrigen Lösung die berechnete Menge freier Säure hinzufügt und eindampft. Es ist in Wasser schwerer löslich wie die neutrale Verbindung und krystallisirt in zu Rosetten vereinigten, langen, feinen Nadelchen, welche sich gegen  $200^\circ$  gelb färben und bei  $211^\circ$  zu einer, zu Krystallen erstarrenden Flüssigkeit schmelzen. Die Substanz verliert bei  $105^\circ$  ihr Krystallwasser.

Analyse: Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_5 \text{O}_6 \cdot \text{NH}_4 + \text{H}_2\text{O}$ .

Procente:  $\text{H}_2\text{O}$  7.72.

Gef. » » 8.16.

Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_5 \text{O}_6 \cdot \text{NH}_4$ .

Procente: C 44.65, H 4.19.

Gef. » » 44.23, » 4.34.

Eine wässrige Lösung des Salzes giebt mit:

1. Silbernitrat einen weissen, anfangs sehr feinen amorphen Niederschlag, der sich allmählich zu Flocken zusammenballt und bald unter Braunfärbung zersetzt;

2. Baryumchlorid in der Kälte keine Fällung; aus der erwärmten Lösung scheiden sich beim Erkalten farblose, radial vereinigte Nadelchen aus;

3. Calciumchlorid keinen Niederschlag; engt man die Lösung stark ein, so scheiden sich beim Erkalten sehr kleine, krenzförmig durchwachsene Säulen aus;

4.  $\text{Cu SO}_4$  eine schwach grüengefärbte Lösung, aus welcher erst auf Zusatz von Alkohol schön blaugefärbte kreuz- oder strahlenförmig durchwachsene Säulen auskrystallisiren, deren wässrige Lösung grüengefärbt ist;

5.  $\text{Pb (NO}_3)_2$  sofort einen weissen flockigen Niederschlag, der beim Erwärmen (mit Wasser) krystallinisch wird: unter dem Mikroskop erscheinen sehr kleine, wetzstein- oder schiff förmige Krystalle, die in Essigsäure löslich sind.

Das Baryumsalz,  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_6 \text{Ba} + 2 \text{H}_2 \text{O}$ , scheidet sich, wenn man zur heissen Lösung des Ammoniumsalzes Chlorbaryum hinzufügt, in Flocken ab, die sich beim Kochen in beiderseits zugespitzte Plättchen verwandeln. Das Krystallwasser entweicht bei  $120^\circ$ .

Analyse: Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_6 \text{Ba} + 2 \text{H}_2 \text{O}$ .

Procente:  $\text{H}_2 \text{O}$  9.75, Ba 37.1.

Gef. » » 8.42, » 36.6.

Das Calciumsalz,  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_6 \text{Ca} + 3 \text{H}_2 \text{O}$ ,

entsteht in derselben Weise, wie das Baryumsalz, krystallisirt aber nicht so leicht und so gut wie dieses; es wurde in farblosen, dünnen, sehr kleinen Säulen erhalten. Sie wurden bei  $125\text{--}130^\circ$  getrocknet.

Analyse: Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_6 + 3 \text{H}_2 \text{O}$ .

Procente:  $\text{H}_2 \text{O}$  18.62.

Gef. » » 18.43.

Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_6 \text{Ca}$ .

Procente: Ca 16.95.

Gef. » » 17.10.

Norhemipinsäureanhydrid,  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_5 + 2 \text{H}_2 \text{O}$ .

Erhitzt man die entwässerte Säure etwa 1 Stunde auf  $205\text{--}210^\circ$ , so verwandelt sie sich, ohne zusammen zu schmelzen, in eine graubraune Masse. Wird letztere in wenig absolutem Alkohol gelöst, so scheiden sich auf Zusatz von Wasser grauweiße Säulen ab, welche zwei Moleküle Wasser enthalten und bei  $238^\circ$  schmelzen. Bei  $105^\circ$  getrocknet, verloren sie 16.96 pCt., an Gewicht (ber. 16.67 pCt.).

Analyse: Ber. für  $\text{C}_8 \text{H}_4 \text{O}_5$ .

Procente: C 53.33, H 2.22.

Gef. » » 53.36, » 2.29.

Das Anhydrid ist in viel Wasser mit prachtvoller grüner Fluorescenz, in Toluol und Xylol wenig, in Benzol fast nicht löslich.

Auf Zusatz von Eisenchlorid giebt die wässrige Lösung intensive Grünfärbung. Beim Zusammenschmelzen des Anhydrids mit Resorcin entsteht eine braunrothe Masse, die sich ohne Fluorescenz <sup>1)</sup> in Alkali löst und auf Zusatz von Salzsäure wieder in rothgelben Flocken ausfällt.

<sup>1)</sup> Vergl. v. Baeyer, diese Berichte 10, 1079.

Das Anhydrid besitzt stark saure Eigenschaften; mit Soda giebt es in der Kälte unter Entwicklung von Kohlensäure eine gelbe Lösung, welche sehr bald zu einem Brei intensiv gefärbter Nadeln erstarrt. Letztere dissociiren beim vorsichtigen Auflösen in warmem Wasser unter Abscheidung des Anhydrids; beim Kochen mit Soda geht die gelbe Farbe der Lösung in Braun über und es scheiden sich reinweisse, in Wasser leicht lösliche Krystalle aus, die auf Zusatz von Salzsäure Norhemipinsäure liefern. Ein klares Bild von der Zusammensetzung der Natriumverbindung des Anhydrids konnte nicht gewonnen werden, da Präparate verschiedener Darstellung bei der Analyse abweichende Resultate ergaben.

Das Baryumsalz,  $(C_8H_3O_5)_2Ba + 4aq$ , wurde hergestellt, indem man zu einer Suspension des Anhydrids in Wasser etwas Natronlauge setzte, wobei das Anhydrid unter intensiver Gelbfärbung in Lösung ging. Zu dieser Lösung wurde, noch bevor die Krystallisation des Natriumsalzes begann, Baryumchlorid gesetzt, worauf, falls Alkali im Ueberschuss vorhanden war, ein orangerother, amorpher Niederschlag entstand, der sich auf Zusatz von Essigsäure momentan löste. Aus dieser Lösung schieden sich sofort kleine hellgelbe sechseckige Säulen ab. War kein Alkali im Ueberschuss vorhanden, so ging der im ersten Moment rothe Niederschlag auch ohne Zusatz von Essigsäure in den gelben über.

Suspendirt man das Baryumsalz in Wasser und setzt Salzsäure zu, so verschwindet die gelbe Farbe und aus der Lösung scheidet sich sofort das Anhydrid wieder aus.

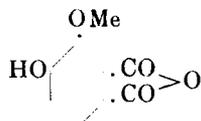
Das Salz verlor bei  $110^\circ$  12.5 pCt. an Gewicht (ber. für  $4H_2O$  12.69 pCt.).

Analyse: Ber. für  $(C_8H_3O_5)_2Ba$ .

Procente: C 38.79, H 1.21, Ba 27.68,

Gef. » » 39.12, » 1.26, » 26.35, 26.65.

Die gelbe Farbe der eben beschriebenen Verbindungen erinnert an die ebenso gefärbten Salze des Orthooxybenzaldehyds; da von den beiden Hydroxylwasserstoffatomen des Norhemipinsäureanhydrids nur eines durch Metalle ersetzt wird, dürfte den Salzen die Constitution



zukommen.