

Die Verseifung von 10 g Ester mit 3 g Kaliumhydroxyd und 6 ccm Wasser ist nach kurzem Erwärmen über freier Flamme vollendet. Die Säure (8 g, ber. 9 g) hinterbleibt beim Verdunsten der ätherischen Ausschüttelung krystallinisch. Aus Aether-Ligroin krystallisirten zarte, feine, zu Büscheln vereinigte Nadelchen, die bei 140° schmelzen.

$C_{15}H_{18}O_3$ . Ber. C 73.04, H 6.56.  
Gef. » 73.33, » 6.76.

Die quantitativen Umsetzungen der beiden Natriumnaphtolate ergaben nach einstündigem Kochen in Ligroin vom Sdp. 65—70° folgende Procentzahlen:

$\alpha$ -Naphtolnatrium. Na ber. 13.85 pCt. Na gef. 13.32 pCt. (Titration mit  $\frac{n}{10}$ -Barytlösung und Phenolphthaleïn).

Je 4.15 g Salz mit:	9.05 g $\alpha$ -Brompropionsäureäthylester . .	81.0, 82.5 pCt.
	9.75 » $\alpha$ -Brombuttersäureäthylester . .	84.5, 85.0 »
	9.75 » $\alpha$ -Bromisobuttersäureäthylester . .	15.0, 20.5 »
	10.45 » $\alpha$ -Bromisovaleriansäureäthylester .	11.0, 9.5 »

$\beta$ -Naphtolnatrium. Na gef. wie oben 13.9 pCt.

Umsetzungen wie oben mit Brompropionsäureester . . . .	91.0, 91.5 pCt.
Brombuttersäureester . . . .	84.0, 88.0 »
Bromisobuttersäureester . . . .	37.0, 39.0 »
Bromisovaleriansäureester . . . .	21.0, 21.5 »

Hiernach erscheint das  $\alpha$ -Naphtol, besonders bei den Isoderivaten, ungünstiger als die  $\beta$ -Verbindung.

## 224. C. A. Bischoff: Studien über Verkettungen.

### XLVIII. Guajacolderivate.

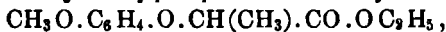
[Mitth. aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnicums zu Riga.]

(Eingegangen am 30. April.)

Das von Kahlbaum bezogene Guajacol schmolz zwischen 31 und 33°. Das Natriumsalz wurde mit quantitativer Ausbeute (gef. 29.2; 29.45; 29.72; 29.49 g; ber. 29.2 g) erhalten, als je 90 ccm einer Auflösung von 25.56 g Natrium in 500 ccm absolutem Alkohol mit 24.8 g Guajacol versetzt und im Vacuum solange auf 120° erhitzt wurden, bis Gewichtsconstanz eintrat. Die bei 160° nach vier Stunden erreichte Umsetzung mit A = 74 g, Brom-Propionsäure-, B = 80 g -Buttersäure-, C = 80 g -Isobuttersäure-, D = 88 g -Isovaleriansäure-Aethylester ergab neutrale Reaction und folgende Zahlen:

	A	B	C	D
4 <sup>h</sup> bei 160°	100 pCt.	100 pCt.	99 pCt.	100 pCt.
Rohöl berechnet	82.6 g	88.6 g	88.6 g	96.6 g
» gefunden	83.3	92.25	95.4	103.2
—100°	5.0	5.35	9.34	6.51
100—110°	0.37	0.62	1.12	0.78
110—120°	0.45	0.6	1.03	0.98
120—130°	0.5	0.57	0.9	0.75
130—140°	0.39	0.41	1.3	0.65
140—150°	0.73	0.36	2.24	0.52
150—160°	8.13	0.65	6.62	0.59
160—170°	10.21	1.75	13.32	1.84
170—180°	4.75	8.6	2.87	3.89
180—190°	4.0	7.7	5.81	12.77
190—200°	3.99	8.99	7.52	16.4
Vorlauf gefunden	38.52	35.60	51.07	45.68
» berechnet	37.8	41.0	41.0	46.2
Rest bei	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm
—100°	3.92	9.23	5.65	11.15
100—110°	0.55	1.45	1.85	3.15
110—120°	0.48	1.23	0.8	2.22
120—130°	0.5	0.96	1.2	1.5
130—140°	0.49	0.75	0.89	2.2
140—150°	1.18	0.84	6.95	1.9
150—160°	25.53	2.8	16.7	1.85
160—170°	6.95	30.48	5.65	3.35
170—180°	1.4	3.15	1.0	20.28
180—200°	—	—	—	2.52
Rückstand	1.77	2.0	1.55	1.8
Verlust	0.48	2.91	0.36	3.98
Verkettungsproduct { gef.	43.25	55.8	42.6	55.9
ber.	44.8	47.6	47.6	50.4

$\alpha$ -Guajacoxypropionsäureäthylester,



ist eine farblose Flüssigkeit von intensive, zwiebelähnlichem Geruch; Sdp. 272—277° bei 740 mm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Ber. C 64.28, H 7.14.

Gef. » 64.33, » 7.37.

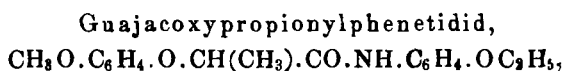
Die Verseifung vollzieht sich sehr rasch und normal. Die Säure fällt ölig aus, hinterbleibt aber beim Verdunsten ihrer ätherischen Lösung krystallinisch. Zweimaliges Umkrystallisiren aus Aether-Ligroin lieferte Stäbchen und Nadelchen vom Schmp. 85°; leicht löslich in den organischen Solventien, ausser Ligroin und Schwefelkohlenstoff. Salzsäure löst mit röthlich-gelber Farbe, Salpetersäure färbt in der Wärme bordeauxroth.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ . Ber. C 61.22, H 6.12.

Gef. » 61.06, » 6.09.

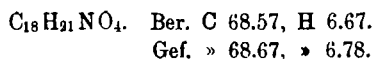
Aus physiologischen Gründen interessirt mich das *p*-Phenetidid. Von den viel benützten Abkömmlingen dieser Base, z. B. Phenacetin (I) und Lactophenin II.

I.  $\text{CH}_3\text{CO.NH.C}_6\text{H}_4.\text{OC}_2\text{H}_5$ ; II.  $\text{CH}_3.\text{CH}(\text{OH}).\text{NH.C}_6\text{H}_4.\text{OC}_2\text{H}_5$ , unterscheidet sich das



dadurch, dass es den ja auch wirksamen Guajacolrest enthält. Analoge Verbindungen hat sich L. Lederer<sup>1)</sup> patentiren lassen, nachdem nachgewiesen war, dass im Organismus eine doppelte Spaltung eintritt. Die Darstellung beruht auf der Umsetzung des Phenetidius mit den Phenoxacetsäuren bei höherer Temperatur, wobei Wasser austritt.

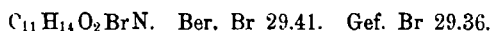
3 g Guajacoxypropionsäure und 2.1 g Phenetidin werden 3 Stdn. im Oelbad auf 160° erhitzt. Dann wurde die in der Kälte erstarrte Reaktionsmasse aus Alkohol umkrystallisirt, zur Entfernung unersetzer Säure mit Sodalösung geschüttelt und mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung hinterliess das reine Phenetidid, dessen Schmelzpunkt auch nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 96.5° constant blieb. Weiche, farblose Nadelchen von fast indifferentem Geschmack, in Chloroform und Aceton in der Kälte sehr leicht, in kaltem Eisessig leicht löslich.



Das Präparat ist ungiftig, wie Versuche am Kaniuchen und am Menschen erwiesen. Im Harn ist die Indophenolreaction nachgewiesen. In Influenzafällen hat sich das Präparat gut bewährt.

Zur Darstellung grösserer Mengen eignet sich besser folgendes Verfahren.

$\alpha$ -Brompropionylphenetidid,  $\text{Br.CH}(\text{CH}_3).\text{CO.NH.C}_6\text{H}_4.\text{OC}_2\text{H}_5$ , Schmp. 135°. Nadeln aus Benzol.



Dargestellt nach dem Verfahren der Chem. Fabrik vorm. Goldenberg, Geromont & Co.<sup>2)</sup> Der Körper setzte sich in siedendem Benzol mit Guajacolnatrium ungenügend um, wohl aber in alkoholischer Lösung. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasser gewaschen, aus Alkohol umkrystallisirt und lieferte das schon beschriebene Guajacoxypropionylphenetidid, Schmp. 96.5°, in nahezu quantitativer Ausbeute.

<sup>1)</sup> D. R.-P. 82 105. 83 538.

<sup>2)</sup> D. R.-P. 85 212.

Auch das Guajacoxyacetphenetidid,  $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , wurde nach letzterem Verfahren dargestellt.

Das als Ausgangsmaterial dienende Bromacetphenetidid,  $\text{Br}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , krystallisirt aus Alkohol-Aceton-Gemisch in zarten, farblosen Nadelchen, die an Asbest erinnern, bräunt sich bei  $165^\circ$  und schmilzt zwischen  $171.5^\circ$  und  $176^\circ$  zu einem braunen Oel. Löslich in Benzol.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ . Ber. Br 31.01. Gef. Br 30.54.

Als 10 g mit 5.6 g Guajacolnatrium 2 Stdn. in alkoholischer Lösung gekocht wurden, erstarrte die Masse beim Erkalten zu einem weissen Krystallkuchen. Umkrystallisiren aus Alkohol führte zu einem bromfreien Product. Das Guajacoxyphenetidid schmilzt bei  $103^\circ$ , ist leicht löslich in Chloroform, Aceton, Eisessig und Benzol, schwer löslich in Aether, noch schwerer in kaltem Wasser.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Ber. N 4.65. Gef. N 4.98. ♀

Die Substanz ist identisch mit der von Lederer aus Phenetidin und Guajacoxacetsäuren erhaltenen.

$\alpha$ -Guajacoxybuttersäureäthylester,  
 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\cdot\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ .

Farblose Flüssigkeit, Sdp.  $274 - 276^\circ$  bei 744 mm. Der Geruch ist gewürzig, schwach stechend und erinnert an Buttersäure.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Ber. C 65.55, H 7.56.  
 Gef. » 65.41, » 7.50.

Die Verseifung verlief normal und führte zuerst zu einer öligen Säure, die aber im Vacuumexsiccator fest wurde. Umkrystallisiren aus Aether-Ligroin, zuletzt aus Ligroin allein, lieferte farblose, zu Warzen vereinigte Nadelchen vom Schmp.  $75 - 76^\circ$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ . Ber. C 62.85, H 6.66.  
 Gef. » 62.36, » 6.35.

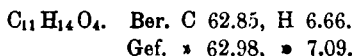
$\alpha$ -Guajacoxyisobuttersäureäthylester,  
 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ .

Beim Rectificiren der Vacuumfractionen  $140 - 170^\circ$  ( $b = 2$  mm), war kein glatter Siedepunkt zu constatiren. Ein Theil ging an der Luft zwischen  $210 - 230^\circ$  über, ein anderer von  $265^\circ$ , wobei das Thermometer längere Zeit bei  $272 - 273^\circ$  stehen blieb. Diese Fraction ist die gesuchte Verbindung, ein farbloses, gewürzig riechendes, etwas an Zwiebeln erinnerndes Oel.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Ber. C 65.55, H 7.56.  
 Gef. » 65.44, » 7.33.

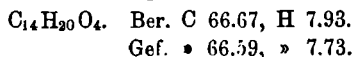
Ein weiterer Theil destillirte zwischen 310—315°, zum Schluss stieg das Thermometer rasch auf 400°, wobei das Destillat eine grüne Färbung annahm.

Die Verseifung der analysirten Fraction führte zu einer öligen Säure, die nach dem Lösen in Soda und Fällen mit Salzsäure die für die Guajacoxisobuttersäure berechneten Werthe gab.

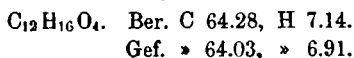


$\alpha$ -Guajacoxisovaleriansäureäthylester,  
 $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}(i\text{-C}_3\text{H}_7) \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5.$

Der Gegensatz zur vorigen Verbindung ging der Ester an der Luft fast unzersetzt von 275—285° (b = 751 mm) über. Farblose, nach Zwiebeln riechende Flüssigkeit.



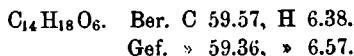
Beim Verdunsten der ätherischen Schicht der verseiften und mit Salzsäure angesäuerten Masse schied sich die Säure krystallinisch aus. Aus Ligroin und Aether krystallisirt sie in farblosen, sternförmig gruppirten Nadelchen vom Schmp. 98—98.5°.



Hr. Dr. Guntrum unterstützte mich auch bei diesen Versuchen auf das Beste.

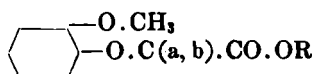
Im Anschluss an dieselben versuchte ich zuvor den Guajacylrest in die Malonsäureester einzuführen. Auch dies gelingt, wenn man 29 g Guajacolnatrium mit 40 g Chlormalonsäureäthylester solange auf dem Wasserbad erhitzt, bis Phenolphthalein keine alkalische Reaction mehr anzeigt. Die schmutzig-grüne Reaktionsmasse wurde mit Aether geschüttelt, die ätherische Schicht abdestillirt und im Vacuum rectificirt. Bei 15 mm ging der grösste Theil von 205—210° über. Sdp. 205° bei 13 mm.

Guajacoxymalonsäurediäthylester,  
 $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}(\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2.$



Sowohl der Ester als die durch Verseifung gewonnene Säure reagieren auf Phenetidin beim Erhitzen. Es entsteht ein krystallinischer Körper, der nach dem Umkrystallisiren bei 236° schmilzt. Den Analysen zu Folge, scheint jedoch nicht das normale Phenetidid vorzuliegen.

Nachdem schon K. Auwers und K. Haymann<sup>1)</sup> den Guajacoxylelessigsäureäthylester und die ihm entsprechende Säure<sup>2)</sup> durch Verseifung gewonnen haben, ist die Reihe der Homologen des Typus



vervollständigt, wie folgende Tabelle zeigt.

a		H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
b		H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
Ester . . .	Sdp.	175 — 179 <sup>0</sup>	272 — 277 <sup>0</sup>	274 — 276 <sup>0</sup>	272 — 273 <sup>0</sup>	275 — 285 <sup>0</sup>
	b(mm)	27	740	744	760	751
Säure . . .	Schmp.	121 <sup>0</sup>	85 <sup>0</sup>	75—76 <sup>0</sup>	0el	98—98.5 <sup>0</sup>

Die quantitative Umsetzung von je 3.65 g Natriumguajacolat (Na ber. 15.75 pCt., gef. durch Titration mit  $\frac{n}{10}$ -Barytlösung und Phenolphthaleïn: 15.9 pCt.) betrug nach einstündigem Kochen in Ligroïn vom Sdp. 65—70<sup>0</sup> bei.

$\alpha$ -Brompropionsäureester . . .	39.5.	40.0 pCt.
$\alpha$ -Brombuttersäureester . . .	28.0.	28.5 »
$\alpha$ -Bromisobuttersäureester . .	3.2.	3.5 »
$\alpha$ -Bromisovaleriansäureester. .	2.5.	3.5 »

Das Guajacol ist mithin bedeutend ungünstiger für die Verkettungen als alle seither untersuchten Phenolderivate, was offenbar dem Vorhandensein von Sauerstoff in der Seitenkette zuzuschreiben ist.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 2804.

<sup>2)</sup> Vgl. A. Cutulo, Gazz. chim. 24, I, 63.