

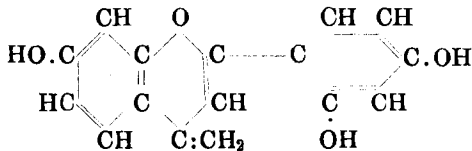
Durch diese Versuche ist bewiesen, dass aus der Methyläthylmalonsäure durch Abspaltung von Kohlensäure unter asymmetrischen Reaktionsbedingungen direct optisch-active Valeriansäure dargestellt werden kann und somit die erste »asymmetrische Synthese« durchgeführt.

61. Carl Bülow und Const. Sautermeister: Die Synthese des Nencki-Sieber'schen Resacetins.

[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 25. Januar 1904.)

Vor einiger Zeit berichtete Bülow¹⁾ über die wirkliche Zusammensetzung des von Nencki und Sieber²⁾ im Jahre 1881 hergestellten, seiner Constitutionsformel nach aber bis dahin unbekannt gebliebenen »Resaceteins«. Aus seinen gründlich studirten, auffallend basischen Eigenschaften, vor allem jedoch aus seiner durch Alkali bewirkten Aufspaltung in Resacetophenon, Resorcin und Essigsäure, konnte ein directer Beweis für die Annahme erbracht werden, dass die Nencki-Sieber'sche Verbindung ein Benzopyranolderivat ist, dem die Constitutionsformel:



zukommt. Es muss also wissenschaftlich als 2-(2.4'-Dioxyphenyl-) 4-anhydromethyl-7-oxy-(1.4-benzopyranol) bezeichnet werden.

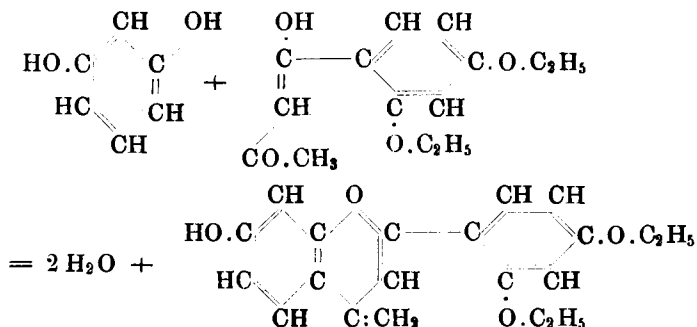
Wenn schon diese analytischen Versuche einen fast einwandfreien Beweis für das Formelbild lieferten, so war dennoch, zur völliger Sicherstellung, sein synthetischer Aufbau erforderlich.

In Hinblick auf die von Bülow und seinen Mitarbeitern bereits durchgeführten Benzopyranolsynthesen musste er sich bewerkstelliger lassen durch Condensation des verhältnissmässig leicht zugänglicher

¹⁾ C. Bülow, diese Berichte 36, 730 [1903].

²⁾ Nencki und Sieber, Journ. für prakt. Chem. [2] 23, 541 [1881].

2.4-Diäthoxybenzoylaceton mit Resorcin im Sinne der Gleichung:



und Entalkylierung des entstandenen Kuppelungsproductes.

Thatsächlich gelangt man auf diese Weise zu einem Körper, welcher alle von Nencki-Sieber-Rasinsky und C. Bülow für das Resacetein bereits angeführten Eigenschaften aufweist. Er bildet wohlcharakterisirte Salze und liefert, mit Essigsäureanhydrid gekocht, ein Triacetylderivat, welches durchaus mit dem von den genannten Forschern beschriebenen Präparat übereinstimmt.

Dadurch ist die Constitution des Resaceteins endgültig festgelegt.

Experimenteller Theil.

I. Zur Charakteristik des 2.4-Diacetoxybenzoylaceton, $(\text{C}_2\text{H}_5.\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CO}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{CH}_3$.

2.4-Diacetoxybenzoylaceton wurde zuerst von M. Bloch und St. Kostanecki¹⁾ hergestellt. Man erhält es in besserer Ausbeute, wenn man nach dem Verfahren des D. R.-P. No. 49542 vom 20. März 1889, 4. Zusatz zum P. 40747²⁾, arbeitet.

Zu einem Gemenge von 56 g 2.4-Diäthoxyacetophenon, 60 g frisch destillirtem Essigsäureester und 120 g absolutem Aether fügt man 7 g Natriumdraht und mässigt die zunächst heftige Reaction durch Kühlen mit Eiswasser und gutes Durchschütteln. Nach Verlauf einer halben Stunde lässt man das Ganze einen Tag lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Dann verdünnt man den steifen, hellgelben Brei des Natriumsalzes mit dem doppelten Volumen Aether, übersättigt eben mit Essigsäure, giebt eine concentrirte, wässrige Kupferacetatlösung

¹⁾ Diese Berichte 33, 472 [1900].

²⁾ Friedländer, Fortschritte Bd. 2, 548. Diese Berichte 23. Ref. 40.

im Ueberschuss hinzu, schüttelt kräftig durch und setzt das die Reaktionsflüssigkeit enthaltende Gefäss zwei Tage in den Eisschrank. Das ausgeschiedene Kupfersalz wird abgenutscht und zuerst mit kaltem Alkohol, dann mit Aether gut ausgewaschen.

Zur Analyse krystallisirt man das getrocknete Rohproduct aus Benzol oder Chloroform um und befreit es vom anhaftenden Lösungsmittel durch längeres Stehenlassen im evacuirten Exsiccator über Schwefelsäure und Paraffin. Graugrüne, mikrokrySTALLINISCHE Blättchen vom Schmp. 171°.

0.1136 g Sbst.: 0.2487 g CO₂, 0.0624 g H₂O. — 0.1694 g Sbst.: 0.0240 g Cu₂S.

C₂₈H₃₄O₈Cu. Ber. C 59.83, H 6.05, Cu 11.31.

Gef. » 59.68, » 6.07, » 11.27.

Wird das Kupferdiketon mit verdünnter Schwefelsäure zer setzt, die saure Flüssigkeit mit Aether extrahirt und die ätherische Lösung verdampft, so hinterbleibt das 2.4-Diäthoxybenzoylacetone, welches schon nach nur einmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol in rein weisser, krystallinischer Form gewonnen wurde. Die Ausbeute beträgt 45 pCt. des angewandten Resacetophenondiäthyläthers.

[Anilin-azo]-2.4-diäthoxybenzoylacetone,
[C₆H₅.N:N].CH(CO.CH₃).CO.C₆H₅(O.C₂H₅)₂.

Vermischt man die Lösung von 3.75 g 2.4-Diäthoxybenzoylacetone in 130 g absolutem Alkohol mit der aus 1.5 g Anilin hergestellten concentrirt wässrigen Diazoniumlösung, fügt 3.5 g Natriumacetat hinzu, rührt gut durch und lässt die Flüssigkeit dann 12 Stunden in der Kälte stehen, so scheidet sich die Combination in guter Ausbeute krystallinisch aus. Zur Reinigung wird das Rohproduct aus Alkohol umkrystallisirt. Es bildet quadratische oder länglich viereckige, gelbe, glänzende Nadeln, welche bei 82—83° schmelzen, ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform, Pyridin, nicht löslich in Ligroin und Wasser.

0.1698 g Sbst.: 0.4224 g CO₂, 0.0988 g H₂O. — 0.1896 g Sbst.: 13.3 ccm N (13.2°, 731 mm).

C₂₀H₂₂O₄N₂. Ber. C 67.8, H 6.21, N 7.91.

Gef. » 67.8, » 6.42, » 7.96.

3-Methyl-5-diäthoxyphenyl-[isoxazol],
CH₃.C.CH:C.C₆H₅(OC₂H₅)₂.
N-----O

3.75 g 2.4-Diäthoxybenzoylacetone werden in 30 g Alkohol gelöst, mit einer concentrirt-wässrigen Solution von 1.5 g salzsaurem Hydroxylamin vermischt und nun 2½ Stunden beziehungsweise so lange

unter Rückfluss gekocht, bis eine herausgenommene Probe, mit einem Tropfen Eisenchloridlösung versetzt, keine Rothfärbung mehr hervorruft. Lässt man die Reactionsflüssigkeit alsdann langsam erkalten, so scheidet sich das Isoxazon ab. Aus Alkohol umkrystallisirt, erscheint es in langen, seideglänzenden Nadeln, welche bei 126.5° schmelzen. Das 3-Methyl-5-diäthoxyphenyl-[isoxazol] löst sich nur spurenweise in Wasser, äusserst schwer in Ligoïn, besser in Aether und leicht in Alkohol, Benzol, Chloroform und Eisessig.

Wir ertheilen der Verbindung die obige und nicht die stellungs-isomere 5-Methyl-3-diäthoxyphenyl-[isoxazol]-Formel, weil von Bülow¹⁾ nachgewiesen worden ist, dass bei ringförmigen Condensationen das Benzoylacetone in der bestimmten Ketoenolform $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ reagirt.

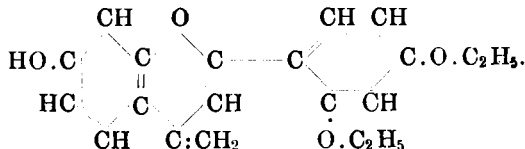
0.1795 g Sbst.: 0.4468 g CO_2 , 0.1118 g H_2O . — 0.2038 g Sbst.: 0.5076 g CO_2 , 0.1254 g H_2O . — 0.1640 g Sbst.: 8.4 ccm N (15.6°, 725 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 68.00, H 6.88, N 5.66.

Gef. » 67.85, 67.90, » 6.90, 6.82, » 5.68.

II. Benzopyranol-Condensation.

Hydrochlorid des 2-(2,4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1,4-benzopyranols],



Man löst 9 g 2,4-Diäthoxybenzoylacetone und 4 g Resorcin in 45 g Eisessig und leitet in die abzukühlende Flüssigkeit einen Strom getrockneten Chlorwasserstoffgases. Bald färbt sie sich dunkelroth und lässt dann, nach etwa einhalbstündigem Einleiten, langsam das Condensationsproduct in krystallinischer Form ausfallen. Nach 1—2 Stunden ist das Ganze von einem dichten Krystallbrei durchsetzt. Man lässt das die Reactionsflüssigkeit enthaltende Gefäss zunächst noch 12 Stunden im Eisschrank stehen, mischt dann ein Drittel Aether hinzu, nützt nun nach einiger Zeit das salzsaure Benzopyranol ab und wäscht es mehrmals mit Aether aus, der zuletzt ungefärbt ablaufen soll. Um die Verbindung analysenrein zu bekommen, krystallisirt man sie wiederholt aus einem Gemenge von neunzig Theilen Alkohol und zehn Theilen concentrirter Salzsäure um, wodurch man sie in schönen, glänzenden, orangerothern Krystallen gewinnt. Die Ausbeute an fast reinem Rohproduct ist eine vorzügliche.

¹⁾ Bülow und Issler, diese Berichte 36, 2447 [1903].

Das salzsaure 2-(2',4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] enthält kein Krystallwasser; da es aber durch längeres Liegenlassen an der Luft, noch schneller im evacuirten Exsiccator, Salzsäure verliert, so muss es, bald nachdem der Waschäther bei gewöhnlicher Temperatur völlig verdampft ist, zur Analyse gebracht werden.

Das Hydrochlorid ist in salzsäurehaltigem Wasser nur wenig, verhältnissmässig gut löslich in der oben angegebenen Alkohol-Salzsäure-Mischung. Von Aether wird es fast nicht, leicht dagegen von warmem Eisessig aufgenommen. Die dunkelgelbe Lösung zeigt grüne Fluorescenz, die besonders charakteristisch auftritt, wenn man eine Spur der Substanz in concentrirter Schwefelsäure löst. Fügt man zur mit Wasser verdünnten, alkoholischen Lösung Natriumacetat, so scheidet sich die Base in hochrothen Flocken ab. Aetzende Alkalien lösen sie in der Kälte nur langsam, schneller beim Erwärmen, wobei allerdings gleichzeitig Aufspaltung des Moleküles stattfindet. Das Salz, im Schmelzpunktbestimmungsröhrchen erhitzt, färbt sich bei etwa 185° dunkler, bei 205—210° wird es schwarz und bei 235° schmilzt es unter Zersetzung.

0.1146 g Sbst.: 0.2808 g CO₂, 0.0652 g H₂O. — 0.1432 g Sbst.: 0.3506 g CO₂, 0.0848 g H₂O. — 0.1388 g Sbst.: 0.3370 g CO₂, 0.0773 g H₂O. — 0.2360 g Sbst.: 0.5749 g CO₂, 0.1266 g H₂O. — 0.2642 g Sbst.: 0.1064 g AgCl.

C₂₀H₂₀O₄.HCl.

Ber. C 66.56,	H 5.82,	Cl 9.84.
Gef. » 66.82, 66.76, 66.28, 66.44,	» 6.29, 6.56, 6.19, 5.93,	» 9.90.

Die etwas zu hoch gefundenen Zahlen für Wasserstoff sind nicht auffällig, wenn man bedenkt, dass die Verbindung beim Trocknen an der Luft leicht Salzsäure abgibt. Die Analysen wurden mit Salzen ausgeführt, die von verschiedenen Krystallisationen herrührten.

2-(2',4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] oder Resaceteindiäthyläther.

1 g des salzsauren Benzopyranols wurde durch Kochen mit einem Gemenge von 20 g Alkohol und 60 g Wasser in Lösung gebracht, und die siedend heisse Solution von etwa ungelöst gebliebenem Rückstand abfiltrirt. Ist sie fast erkaltet, so fügt man überschüssige, concentrirte Natriumacetatlösung hinzu, saugt nach eintägigem Stehenlassen die in rothen Flocken ausgeschiedene Base ab, wäscht sie mit reinem Wasser vollkommen aus und krystallisirt sie aus Alkohol, der mit der vierfachen Menge Wasser verdünnt worden war, um. Man erhält das 2-(2',4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy [1.4-benzopyranol]

so in ganz kleinen, zinnoberrothen, zu Bündeln vereinigten Krystallnadeln, die im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet werden können, ohne an Glanz zu verlieren.

Wasser löst es nicht auf, kalter Aether nur schwer, Alkohol leicht, und ähnlich verhalten sich die anderen gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel. Einen scharfen Schmelzpunkt besitzt die Base nicht, da er zwischen 77° und 81° liegt. Die wiedererstartete Masse zeigt grüngoldigen Metallglanz.

Zur Analyse wurde eine fein verriebene Base angewandt, welche 14 Tage im evacuirten Exsiccator über Schwefelsäure stand.

0.1316 g Sbst.: 0.3564 g CO_2 , 0.0766 g H_2O . — 0.1159 g Sbst.: 0.3137 g CO_2 , 0.0686 g H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 74.07, H 6.17.
Gef. » 73.86, 73.77, » 6.45, 6.55.

Das Pikrat des 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols] bildet sich, wenn man in eine heisse, alkoholische Lösung von 2 g des salzsauren Salzes 25 g einer 10-procentigen, alkoholischen Pikrinsäuresolution gießt. Beim Erkalten scheidet sich die Verbindung in dunkelgoldgelben, glänzenden Nadelchen aus, die abgenutscht und mit etwas pikrinsäurehaltigem Aether gewaschen werden. Die Verbindung krystallisirt wasserfrei. Sie ist schwer löslich in Wasser, Alkohol, Aether, Benzol, Eisessig und Ligroin, wird dagegen von siedendem Pyridin in reichlicheren Mengen mit gelbrother Farbe aufgenommen. Das, wie beschrieben, gewonnene Pikrat ist analysenrein. Im Capillarrohr erhitzt, wird es bei ungefähr 225° schwarz, schmilzt langsam und zersetzt sich bei 235° .

0.1551 g Sbst.: 0.3216 g CO , 0.0610 g H_2O . — 0.1464 g Sbst.: 10.1 ccm N (15.1° , 728 mm).

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_{11}\text{N}_3$. Ber. C 56.42, H 4.15, N 7.59.
Gef. » 56.54, » 4.31, » 7.70.

Das Sulfat des 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols] entsteht, wenn man die heisse Lösung von 1 g des salzsauren Benzopyranols in 100 ccm Alkohol nach der Filtration mit einem Ueberschuss von verdünnter Schwefelsäure versetzt. Das beim Erkalten sich krystallinisch abscheidende Sulfat wird zur Reinigung zwei Mal aus Weingeist umkrystallisirt, dem einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure zugesetzt worden waren, dann nach dem Abnutschen gut mit Aether ausgewaschen und zwischen Papier an der Luft getrocknet. Das krystallisirte Sulfat enthält zwei Moleküle Krystallwasser, die durch längeres Erhitzen im Toluolbade entfernt werden können; es sintert auf 210° erhitzt zusammen, färbt

sich dunkel bei 215° und schmilzt zwischen 215—217° zu einer zähen, braunen Masse zusammen.

0.1370 g Sbst.: 0.2627 g CO₂, 0.0690 g H₂O. — 0.1256 g Sbst. verloren nach vierstündigem Trocknen im Toluolbade: 0.0103 g H₂O.

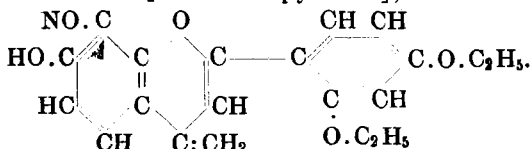
C₂₀H₂₀O₄·H₂SO₄ + 2H₂O. Ber. C 52.40, H 5.67, H₂O 8.0.
Gef. » 52.26, » 5.59, » 8.2.

Das platinchlorwasserstoffsäure 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] gewinnt man, wenn man die filtrirte, siedend heisse, alkoholische Lösung von 0.75 g Hydrochlorid mit etwas mehr als der berechneten Menge einer zehnprocentigen Platinchloridlösung vermischt. Beim langsamen Erkalten scheidet es sich in mikrokristallinischen, orangegelben Nadeln aus, die man abnutschet und mit Aether auswäscht. Sie lassen sich nicht, ohne Zersetzung zu erleiden, umkristallisiren. Der Analyse zu Folge sind zwei Moleküle Base an ein Molekül Platinchlorwasserstoffsäure gebunden.

0.1893 g Sbst.: 0.0340 g Pt.

[C₂₀H₂₀O₄]₂·H₂PtCl₆. Ber. Pt 18.43. Gef. Pt 18.17.

2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-8-nitroso-[1.4-benzopyranol],



Man löst 1.2 g salzsaures Benzopyranolderivat in der Siedehitze in 80 ccm Wasser, versetzt mit 5 g zehnprocentiger Essigsäure, filtrirt und fügt 0.3 g Natriumnitrit in concentrirter wässriger Lösung hinzu. Den entstehenden, dunkelrothen, flockigen Niederschlag filtrirt man erst nach eintägigem Stehenlassen ab, wäscht ihn mit Wasser aus und krystallisirt ihn aus verdünntem Alkohol in bekannter Weise um. So behandelt, scheidet sich die Nitrosoverbindung mikrokristallinisch und analysenrein ab. Ausbeute 70—75 pCt. vom angewandten Hydrochlorid. Das getrocknete, mikrokristallinische Präparat zeigt bronceglänzenden Schimmer. Es löst sich in Wasser und Ligroin äusserst schwer, wenig in Aether, Benzol und Chloroform, gut in Alkohol und leicht in Eisessig und Pyridin. In Aetzalkalien löst sich der Nitrosokörper mit dunkelrother, in concentrirter Schwefelsäure mit blauvioletter Farbe auf. Er schmilzt zwischen 170° und 178°.

0.0972 g Sbst.: 0.2420 g CO₂, 0.0488 g H₂O. — 0.1516 g Sbst.: 5.2 ccm N (19.5°, 740 mm).

C₂₀H₁₉O₅N. Ber. C 67.98, H 5.38, N 3.96.
Gef. » 67.90, » 5.55, » 3.82.

2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyranol]. Zahlreiche Acetylierungsversuche mit den verschiedensten Hilfsmitteln unter wechselnden Bedingungen lieferten meist unerquickliche Schmierer; die besten Resultate erhielten wir nach folgendem Verfahren, welches aber nur 30 pCt. Ausbeute von der Menge der angewandten Base lieferte: 2 g derselben werden in 9 g Essigsäureanhydrid gelöst, und die Flüssigkeit 15 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dabei geht ihre zunächst rothe Farbe in ein schmutziges Gelbbraun über. Nach kurzer Zeit setzen sich an den Gefässwandungen Kryställchen ab, die zuerst gelbgrün, dann roth aussehen, und deren Menge zunimmt, wenn man das Gefäss längere Zeit in Eis stellt. Das gut abgeseugte Acetylierungsproduct wird zuerst mehrmals mit Wasser, dann mit Alkohol und zuletzt mit Aether gewaschen. Eine Aufarbeitung des ersten, eisessigsäuren Mutterlauge verlohnt sich nicht, da sie neben sehr wenig Krystallen überwiegend schmierende Harze liefert, mit denen nichts anzufangen ist.

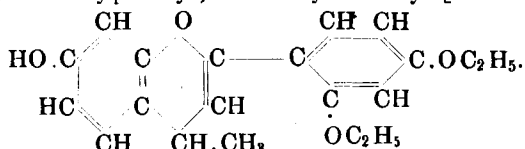
Das 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyranol] bildet kleine, granatroth glänzende, sechsseitige Täfelchen, die durch verdünnte Laugen, selbst beim schwachen Erwärmen, nicht verändert werden. Es löst sich nicht in Alkohol, Aether und Ligroin, nur wenig in Chloroform und Benzol, aber leicht in heissem Pyridin, woraus es umkrystallisirt werden kann. Die wie oben erhaltenen Krystalle sind indessen ohne weiteres analysenrein. Die concentrirt-schwefelsäure Lösung des Acetylierungsproductes ist dunkelgelb und fluorescirt grün, eine Erscheinung, die sonst bei Acetylderivaten dieser Art nicht anzutreten pflegt. Der neue Körper hat keinen scharfen Schmelzpunkt, denn er geht so etwa zwischen 228° und 242° in ein zähflüssiges Harz über.

0.1310 g Sbst.: 0.3463 g CO₂, 0.0704 g H₂O.

C₂₂H₂₂O₅. Ber. C 72.13, H 6.01.

Gef. » 72.10, » 5.97.

2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-methyl-7-oxy-[1.4-benzopyran],



0.8 g der freien Base werden in 25 ccm Eisessig gelöst und unter allmählicher Zugabe kleiner Mengen Zinkstaub acht Stunden bzw. so lange am Rückflusskühler erhitzt, bis die Flüssigkeit nur noch schwach gelb gefärbt erscheint. Dann filtrirt man und giesst die erkaltete Flüssigkeit in dünnem Strahle in Wasser, dem einige Cubik-

centimeter Säure zugefügt worden waren. Das in fast farblosen Flocken ausgeschiedene Reductionsproduct wird rasch abgesaugt, in Alkohol gelöst, wiederum wie oben ausgefällt und diese Operation noch zwei Mal wiederholt. Dann streicht man das noch feuchte Präparat schnell auf Thon und bringt es in den zu evacuierenden Exsiccator. Damit die amorphe Verbindung vollkommen trocken werde, muss man sie immer auf's neue verreiben und etwa 14 Tage lang im luftleeren Raum über Schwefelsäure stehen lassen. Eine Trocknung im Wasserstoffstrom bei 40—50° thut gute Dienste. Unter allen Umständen wird das zuerst fast rein weisse Benzopyran bei dieser Procedur durch oberflächliche Oxydation dunkler. Es zeigt beim Reiben stark elektrische Eigenschaften, löst sich nicht in Wasser und Ligroin, sonst aber in fast allen gebräuchlichen, organischen Solventien.

Beim Erhitzen wird es von etwa 118° an dunkler und schmilzt zwischen 125° und 147°.

0.1221 g Sbst.: 0.3280 g CO₂, 0.0782 g H₂O.

C₂₀H₂₂O₄. Ber. C 73.62, H 6.74.

Gef. » 73.22, » 7.12.

2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-methyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyran].

Man löst in einer Mischung von 10 g Essigsäureanhydrid und 30 g Eisessig 0.9 g 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyranol] in der Siedehitze auf und kocht die Flüssigkeit unter langsamem Zusatz von 3 g Zinkstaub vier Stunden am Rückflusskühler. Dann fügt man nochmals 3 g Zinkstaub hinzu und erhitzt abermals 2 Stunden lang zum Sieden, oder aber so lange, bis die Flüssigkeit nur noch schwach gelblich gefärbt erscheint. Man filtrirt sie von unangegriffenem Zink ab und giesst sie in dünnem Strahl und unter tüchtigem Rühren in Wasser, dem etwas schweflige Säure zugesetzt worden war. Das sich dabei in weissen, amorphen Flocken abscheidende, acetylrte Benzopyran wird schnell abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in heissem Alkohol aufgenommen und wieder ausgefällt. Dieselbe Procedur wird noch einmal wiederholt und dann damit ganz verdünnter, schwefliger Säure nachgewaschene feuchte Präparat, auf Thontellerstücke gestrichen, im evacuirten Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet, wobei man in derselben Weise verföhrt, wie es beim nicht acetylrten Benzopyran beschrieben worden ist. Das zuerst rein weisse Präparat wird zumeist durch Oberflächenoxydation gelblich. Ausbeute 80 pCt. vom angewandten Benzopyranol.

Zerreibt man das amorphe, getrocknete 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-methyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyran], so wird es stark elektrisch. Es löst sich nicht in Wasser und Ligroin, leicht und fast farblos dagegen

in den meisten der sonst gebräuchlichen, organischen Solventien, in concentrirter Schwefelsäure aber, ohne der Lösung Fluorescenz zu ertheilen, mit schwach gelber Farbe. Oxydirt man die essigsäure Solution des Pyrans durch Hinzufügen eines Tropfens verdünnter Salpetersäure, so wird sie gelbbraun. Das Reductionsproduct beginnt bei 100° zusammenzusintern und ist bei 118° zu einer harzigen Masse verschmolzen.

0.0926 g Sbst.: 0.2428 g CO_2 , 0.0571 g H_2O .

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Ber. C 71.73, H 6.52.

Gef. » 71.49, » 6.80.

2-(2'.4'-Dioxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol]: Nencki und Sieber's Resacetein.

Zur Entalkylierung des 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols] wurden 3 g seines Hydrochlorids mit 25 ccm concentrirter Salzsäure in ein Druckrohr eingeschlossen und auf einer zwischen 150° und 180° liegenden Temperatur erhalten. Dann lässt man das entstandene Aethylchlorid ablassen und erwärmt noch einmal 20 Stunden auf etwa 165° . Lässt man nun erkalten, so ist der gesammte flüssige Theil des Röhreninhalts mit prächtig stahlblau, grün und roth schillernden Kryställchen durchsetzt. Wird nicht lange genug erhitzt, so treten daneben noch gelbrothe, goldglänzende Nadeln auf. Das von der concentrirt salzsauren Mutterlauge getrennte, krystallinische Product wird zuerst mit Alkohol, dann mit Aether gewaschen und endlich an der Luft bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Es ist das salzsaure Salz des Resacetins. Das Präparat zeigt alle von Nencki-Sieber angegegebenen Eigenschaften. Es löst sich in Wasser und heissem Alkohol nur sehr wenig, leicht und vollständig dagegen mit dunkelrosarother Farbe in überschüssig zugefügter verdünnter Ammoniakflüssigkeit. Neutralisirt man die Lösung oder fügt genügend Essigsäure hinzu, so fällt die freie Base in amorphen, schlecht filtrirbaren Flocken aus, übersättigt man sie stark mit Salzsäure, so scheidet sich gelb gefärbtes, salzsaures Salz ab. Das Hydrochlorid ist in verdünnter, wässriger Salzsäure 1 : 30 in der Siedehitze mit gelber Farbe löslich. Lässt man eine solche langsam erkalten, so krystallisirt es in glänzend rothen Nadeln aus.

Dieses auch von Nencki und Sieber hergestellte Salz enthält zwei Moleküle Wasser, das im Druckrohr gewonnene ein halbes.

0.1238 g Sbst.: 0.2784 g CO_2 , 0.0506 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot \text{HCl} + \frac{1}{2}\text{Mol. H}_2\text{O}$. Ber. C 61.24, H 4.46.

Gef. » 61.30, » 4.52.

Erhitzt man bei der Entalkylierung des 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols] das Druckrohr auf 180—200°, so entsteht kein »Resacetein«, sondern neben wenig eines schwarzen, glänzenden Harzes eine Verbindung, deren rothbraune Lösung stark grün fluorescirt. Der die Fluorescenz veranlassende Körper kann dem Reactionsproduct durch Auskochen mit verdünnter Salzsäure 1 : 30 entzogen werden. Uebersättigt man dann die dunkelgelbe Lösung zunächst mit Ammoniak und dann mit Essigsäure, so scheidet sich eine Substanz in gelben Flocken aus, die in allen ihren Eigenschaften mit dem Nencki-Sieber'schen, seiner Constitution nach bis jetzt noch nicht aufgeklärten »Acetfluorescëin«, übereinstimmen.

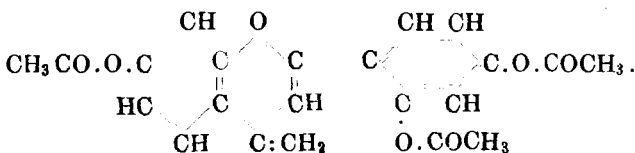
Um die völlige Identität des synthetisch gewonnenen »Resaceteins« mit dem nach der Methode Sieber-Nencki hergestellten zu erweisen, wurden noch das Pikrat und das Rasinky'sche Triacetyl-derivat angefertigt.

Das Pikrat des aus seinem Diäthyläther erhaltenen 2-(2'.4'-Dioxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols], d. h. des synthetischen Resaceteins, wurde nach der von Bülow¹⁾ veröffentlichten Methode präparirt. Es ist mit dem a. a. O. beschriebenen Salz nach jeder Richtung hin gleich.

0.1334 g Sbst.: 0.2514 g CO₂, 0.0434 g H₂O. — 0.1476 g Sbst.: 0.2752 g CO₂, 0.0478 g H₂O. — 0.1060 g Sbst.: 7.7 ccm N (18°, 741 mm).

C₂₂H₁₅O₁₁N₃.H₂O. Ber. C 51.26, H 3.30, N 8.14.
Gef. » 51.42, 51.0, » 3.6, 3.6, » 8.17.

2-(2'.4'-Diacetoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-acetoxy-[1.4-benzopyranol] (Nencki-Sieber-Rasinski's Triacetyl-resaceteins):



1 g 2-(2'.4'-Dioxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] wird mit 5 g Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Beim langsamen Erkaltenlassen scheiden sich Kryställchen aus, die nach 24 Stunden abgesaugt, zuerst mehrmals mit kaltem Alkohol, dann mit Aether gewaschen werden. Ausbeute: 30 pCt. des angewandten Benzopyranols. Die Mutterlauge zu verarbeiten, verlohnt sich kaum, da sie eine Menge harziger und schmieriger Producte, die unentwirrbar sein dürften, enthält. Krystal-

¹⁾ Diese Berichte 36, 734 [1903].

lisirt man das rohe Triacetylderivat aus Eisessig um, so bekommt man es in kleinen, tafelförmigen, goldglänzenden Gebilden. Es löst sich nicht oder kaum in Aether und kaltem Alkohol, etwas besser in siedendem; erhitzt, beginnt er bei 229° zu schmelzen, wird bei ca. 235° dunkel und harzig, bei $239-240^{\circ}$ zähflüssig und verhält sich im übrigen wie das von Rasinsky¹⁾ aus Resacetein hergestellte Präparat.

0.1244 g Subst.: 0.3052 g CO_2 , 0.0513 g H_2O .

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_7$. Ber. C 67.01, H 4.56.

Gef. » 66.88, » 4.58.

Die Base, das Resacetein oder 2-(2'.4'-Dioxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] fällt man aus ihrer verdünnt-ammoniakalischen Lösung durch Zusatz von Essigsäure, lässt den Niederschlag absetzen, decantirt, nutsch ab, wäscht zur event. Entfernung von Acetfluorescein mit heissem Alkohol aus und trocknet bei $80-90^{\circ}$. So gewonnen, bildet die Base ein rothes, amorphes Pulver, das beim Zerreiben grüngoldenen Metallglanz annimmt. Es löst sich nicht in Wasser, nur sehr wenig in Alkohol, leichter in Aether und besser in einem grossen Theil der sonstigen, gebräuchlichen, organischen Solventien, besonders in Pyridin, mit dunkelrother Farbe. Längeres Stehenlassen ätzalkalischer, ja auch ammoniakalischer Lösungen zersetzt das Resacetein tiefergreifend. — Aus 3 g 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranol] erhielten wir 2 g reine Resaceteinbase.

Analyse der bei $80-90^{\circ}$ getrockneten Base:

0.1175 g Subst.: 0.2892 g CO_2 , 0.0554 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 67.13, H 4.90.

Gef. » 67.15, » 5.19.

Analyse einer bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Base:

0.1122 g Subst.: 0.2942 g CO_2 , 0.0482 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Ber. C 71.64, H 4.88.

Gef. » 71.48, » 4.72.

Aufspaltung des 2-(2'.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols].

10 g des salzsauren Benzopyranols werden durch Erwärmen mit 160 ccm 10-procentiger Natronlauge in Lösung gebracht; dann legt man einen absteigenden Kühler vor und destillirt. Mit den Wasserdämpfen geht eine krystallinisch erstarrende Verbindung über. Da

¹⁾ Rasinsky, Journ. f. prakt. Chem. [2], 26, 58 [1882].

der Process erst nach verhältnissmässig langer Zeit, d. h. in etwa 24 Stunden beendigt ist, so muss man Sorge tragen für Ersatz des verdampften Wassers. Jene Verbindung, gesammelt und umkrystallisirt, bildet farblose, bei 70° schmelzende Nadeln: Resacetophenondiäthyläther. Er wurde durch sein Phenyl- und *p*-Nitrophenylhydrazon, Schmp. 157°, charakterisirt.

Phenylhydrazon des 2.4-Diäthoxyresacetophenons.

0.6 g des durch Aufspaltung gewonnenen Diäthoxyresacetophenons wurden mit Phenylhydrazin in alkoholisch-essigsaurer Lösung condensirt. Das ausgeschiedene und zweimal aus Alkohol unter Zusatz von wenig Thierkohle umkrystallisirte Hydrazon bildet gelblichgelbe hexagonale Krystalle. Schmp. 109°. Ihre Lösung in concentrirter Schwefelsäure zeigt die Bülow'sche Reaction.

0.1116 g Sbst.: 0.2974 g CO₂, 0.0747 g H₂O. — 0.0798 g Sbst.: 6.8 ccm N (23.5°, 752 mm).

C₁₈H₂₂O₂N₂. Ber. C 72.50, H 7.38, N 9.4.

Gef. » 72.67, » 7.43, » 9.4.

Geht bei der Destillation kein Diäthoxyresacetophenon mehr über, so stumpft man die grösste Menge des freien Alkalis mit Schwefelsäure, den Rest durch längeres Einleiten von Kohlensäure in die Flüssigkeit ab und schüttelt sie nun 6—7 Mal mit Aether aus. Die vereinigten Extracte werden mit Chlorcalcium getrocknet. Dann verjagt man das Lösungsmittel, befreit den in der Kälte krystallinisch erstarrenden Rückstand durch Aufstreichen auf Thonteller von etwas beigemengtem Oel und krystallisirt ihn aus heissem Wasser um. Man erhält Nadeln, die bei 142° schmelzen und sich schon dadurch und auch ihrer sonstigen Eigenschaften wegen als Resacetophenon charakterisiren.

0.1278 g Sbst.: 0.2957 g CO₂, 0.0600 g H₂O.

C₈H₈O₃. Ber. C 63.2, H 5.3.

Gef. » 63.1, » 5.2.

Die wässrige Mutterlauge enthält Resorcin, wie durch die Fluoresceïn- und Lacmoïd-Reaction nachgewiesen werden konnte. Es wurde in sein Dinitrosoderivat, welches sich seiner Schwerlöslichkeit wegen gut isoliren und reinigen lässt, übergeführt. Das zum Schluss aus 50-procentigem Alkohol umkrystallisirte Präparat enthält, längere Zeit im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, ein halbes Molekül Wasser.

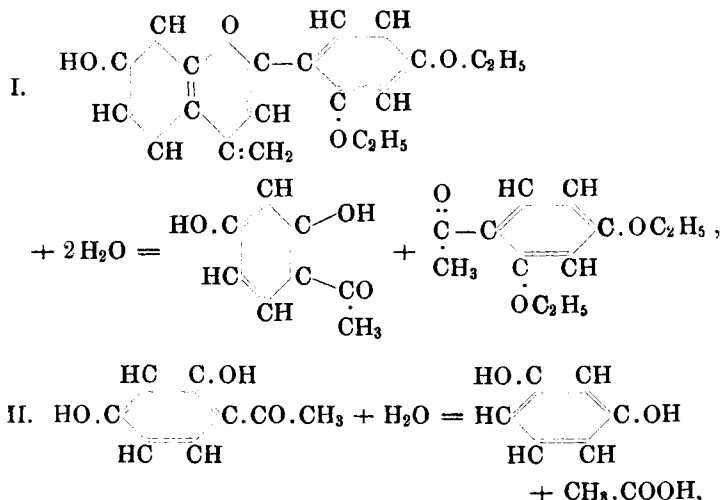
0.0619 g Sbst.: 0.0916 g CO₂, 0.0160 g H₂O.

C₈H₄O₄N₂. ½H₂O. Ber. C 40.66, H 2.82.

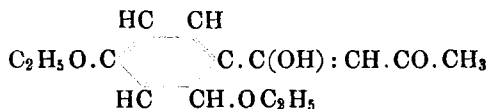
Gef. » 40.38, » 2.87.

Die mit Schwefelsäure und Kohlendioxyd behandelte und dann mit Aether extrahierte, wässrige Flüssigkeit wird endlich mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt und wiederum 8—10 Mal mit reinem Aether extrahirt. Die vereinigten, mit entwässertem Natriumsulfat getrockneten, ätherischen Auszüge werden bei gelinder Wärme verdampft. Der dunkel gefärbte Rückstand riecht stark nach Essigsäure, welche als solche durch die Kakodylreaction charakterisirt werden konnte.

Aus alledem geht hervor, dass die Aufspaltung des 2-(2.4'-Diäthoxyphenyl)-4-anhydromethyl-7-oxy-[1.4-benzopyranols] im Sinne der folgenden Gleichungen verläuft:



woraus wieder, rückwärts schliessend, die aufgestellte Constitutionformel des aufgespaltenen Benzopyranolderivates festgelegt wird. Ausserdem folgt aber auch mit aller wünschenswerthen Schärfe, dass das mit Resorcin gekuppelte 2.4-Diäthoxybenzoylacetone bei dieser Reaction in der ganz bestimmten Ketoenolform:



reagirt hat; denn wenn das nicht der Fall gewesen wäre, so würde in unserem Benzopyranol der Diäthoxyphenylrest an Kohlenstoff 4 stehen müssen, was wiederum zur Folge gehabt haben würde, dass bei der Spaltung anstatt des Resacetophenons Diäthoxybenzophenon hätte auftreten müssen. Mit diesem Ergebniss steht die weiter vorne ganz präzise gekennzeichnete Formel des Isoxazolabkömmlings, ge-

wonnen aus unserem sogen. 1.3-Diketon und Hydroxylamin, in Einklang, und ebenso der von Bülow¹⁾ aufgestellte Satz, dass, wenn sogen. »1.3-Diketone« als Verbindungen betrachtet werden, in denen ein 2-werthiger X.C(OH)- und ein 1-werthiger Y.C(O)-Säurerest durch die Methenylgruppe verbunden sind, der Erstere von derjenigen Säure abstammt, deren Affinitätsconstante k grösser ist als die der zweiten.

62. John J. Abel: Darstellungen und Eigenschaften eines Abbauproductes des Epinephrins.

[Aus dem pharmakologischen Institut der Johns Hopkins-Universität, Baltimore, Md. Mit Unterstützung der »Carnegie-Institution«.]

(Eingeg. am 18. Januar 1904; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. C. Neuberg.)

In früheren Arbeiten²⁾ wurde des öfteren auf das Verhalten der fixen Alkalien und ihrer Carbonate, sowie der Hydroxyde der alkalischen Erden Epinephrinverbindungen gegenüber hingewiesen. Setzt man irgend eines dieser Reagentien zu einem Salz des Monobenzoyl-epinephrins, zu Epinephrin, $C_{10}H_{13}NO_3$, oder zu Epinephrinhydrat (Suprarenin, Adrenalin) — $C_{10}H_{13}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, so entsteht sofort ein eigenthümlicher Geruch, ähnlich dem einer Mischung von Coniin und Piperidin. Geht man von den Verbindungen aus, die weiter unten beschrieben werden sollen, so erhält man den Geruch in stärkeren Concentrationen, in welchen er mehr an den einer Mischung von Jodoform und Phenol erinnert. Suspendirt man sensitives, rothes Lakmuspapier über einem Gefäss, in dem diese Substanz sich entwickelt, so wird es rasch blau. Es ist jedoch unmöglich, definitiv zu entscheiden, ob der Geruch und die Alkalinität der Dämpfe directe Eigenschaften des primären Spaltungsproductes selbst, das im freien Zustand eine sehr unbeständige Substanz zu sein scheint, oder Characteristica eines weiteren secundären Spaltungsproductes sind. Es gelang nun, das primäre, schwach basische Product in der Form von Salzen starker Säuren und anderer Derivate zu isoliren, und man muss ihm wohl in Bezug auf den chemischen Charakter des Epinephrins eine grosse Bedeutung zumessen. In meiner letzten Arbeit in diesen »Berichten« theilte ich mit, dass es mir gelungen war, dieses primäre Spaltungsproduct mit seinem charakteristischen Geruch zu isoliren. Die

¹⁾ Bülow und Issler, diese Berichte 36, 4013 [1903].

²⁾ Hoppe-Seyler, Zeitschr. für physiol. Chem. 28, 5, 318; Johns Hopkins Hospital Bulletin 1897, 1901.