

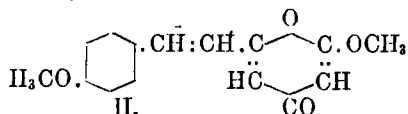
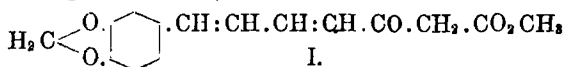
XI. Assoziation: Durch Versuch 9 wurde festgestellt, daß die zu hohen Werte fürs Molekulargewicht des Rhodans, wie sie bei größerer Konzentration gefunden werden, durch eine reversible Assoziation bedingt sind. Eine 1.095-n. Lösung gab den zu hohen Wert $141\frac{1}{2}$; diese Lösung wurde durch Verdünnen mit Bromoform 0.557-n. gemacht und gab dann den gleichen Wert $127\frac{1}{2}$ wie eine frisch bereitete Rhodanlösung fast gleicher Konzentration (Versuch 7b). Noch konzentriertere Lösungen als etwa $\frac{1}{11}$ -n. Lösungen konnten nicht untersucht werden, da dann die Tension des Broms bereits zu groß ist und Verluste an Brom eintreten.

252. W. Borsche und A. Roth: Untersuchungen über die Bestandteile der Kawawurzel, II.: Über das Kawaharz.

[Aus dem Allgemeinen Chemischen Institut der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 30. Juli 1921.)

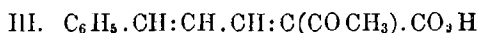
Wenn man die Wurzel des Kawastrauches (*Piper methysticum*) mit Alkohol auszieht, bekommt man neben zwei schön krystallisierenden Stoffen, dem Methysticin, $C_{15}H_{14}O_5$, und dem Yangonin, $C_{15}H_{14}O_4$, ein zähflüssiges, dunkelbrannes Harz, das »Kawaharz«, in einer Ausbeute von etwa 5% des Rohmaterials, das als wesentlicher Bestandteil des wertvollen Anti-gonorrhoeicums »Gonosan« technisch gewonnen wird. Methysticin ist schon vor längerer Zeit von Pomeranz als Piperinoyl-essigsäure-methylester (I.) 'kannt worden¹⁾, Yangonin von W. Borsche und Mathilde Gerhardt



als eigentümliches Anhydrid des Yangonasäure-methylesters (II.)²⁾; dagegen war die chemische Natur des Kawaharzes, als wir uns zu ihrer Erforschung vereinigten, noch vollkommen in Dunkel gehüllt. Wir waren deshalb darauf angewiesen, selbst einen geeigneten Ausgangspunkt für unsere Versuche zu finden. Auf der Suche nach einem solchen erinnerten wir uns, nachdem alle unsere Bemühungen, aus dem Harz direkt einen einheitlichen, gut definierten Stoff zu isolieren, gescheitert waren, der Tatsache, daß in Pflanzenharzen

¹⁾ M. 9, 863 [1888]. ²⁾ B. 47, 2902 [1914].

häufig Säuren oder Säureester in größerer Menge vorhanden sind, und daß vorläufige Beobachtungen dieser Art auch bereits für unseren Fall vorlagen¹⁾. Wir erwärmten deshalb unser Rohmaterial, für dessen Überlassung wir der Firma J. D. Riedel A.-G. in Berlin-Britz auch an dieser Stelle wärmstens danken, mit 10-proz. Natronlauge, in der es sich binnen kurzem völlig löste. Aus der Lösung schied sich beim Erkalten das schön krystallisierte Natriumsalz einer hochgradig ungesättigten Säure $C_{13}H_{12}O_2$ ab, die sich bei der Destillation unter vermindertem Druck unter CO_2 -Verlust in ein gleichfalls ungesättigtes Keton $C_{12}H_{12}O$ verwandelte. Es erwies sich als das schon lange bekannte Cinnamal-aceton, $C_6H_5.CH:CH.CH:CH.CO.CH_3$. Die Säure, aus der es entstanden war, — wir wollen sie weiterhin kurz als Kawasäure bezeichnen, — war also nichts anderes als eine der beiden von diesem abzuleitenden β -Ketonsäuren, d. h. entweder α -Cinnamal-acetessigsäure (III.) oder γ -Cinnamal-



acetessigsäure (IV.). Letzteres war uns im Hinblick auf die Konstitution von Methysticin und Yangonin von vornherein wahrscheinlicher, und in der Tat gelang es uns nicht, aus dem α -Cinnamal-acetessigeste von Knoevenagel²⁾ durch Verseifung mit 10-proz. Natronlauge ein krystallisiertes Natriumsalz oder durch Reduktion und Verseifung Tetrahydro-kawasäure zu gewinnen. Wir haben uns bemüht, diesen negativen Beweis für die Konstitution der Kawasäure positiv zu ergänzen. Unsere (noch nicht abgeschlossenen) Versuche, γ -Cinnamal-acetessigsäure oder ω -Phenyl-*n*-valeryl-essigsäure zu synthetisieren, haben aber noch zu keinem endgültigen Ergebnis geführt. Wir behalten uns vor, später darauf zurückzukommen.

Nach unseren Beobachtungen ist die Kawasäure bzw. der Stoff, aus dem sie beim Erwärmen mit Natronlauge entsteht, der Hauptbestandteil des Kawaharzes, denn die Ausbeute daran beträgt wenigstens 70—75% des in Arbeit genommenen Rohmaterials. Über die Form, in der sie darin enthalten ist, können wir aber vorläufig noch nichts Sicheres angeben. Methysticin und Yangonin sind Methylester. Es lag darum nahe, anzunehmen, daß auch die Kawasäure als Methylester in der Kawawurzel vorkommt. Das scheint aber nicht der Fall zu sein. Wenigstens ließ sich in der alkalischen Mutterlauge vom kawasäuren Natrium kein Methylalkohol nachweisen. Geringe Mengen von Äthylalkohol, die wir darin fanden, waren wohl noch von der Darstellung her in unserem Rohmaterial enthalten. Gegen

¹⁾ Riedels Berichte 1908, XI. ²⁾ B. 31, 734 [1898].

das Vorliegen von kawasurem Methyl oder Äthyl spricht auch die Tatsache, daß das Harz weder direkt noch nach der katalytischen Reduktion ohne Zersetzung im Hochvakuum destillierbar ist, während sich sowohl α -Cinnamal-acetessigsäure-äthylester wie synthetisch gewonnener ω -Phenyl-*n*-valeryl-essigsäure-äthylester schon bei 12—15 mm Druck unverändert übertreiben lassen. Wir glauben deshalb, daß das Kawaharz aus irgend einer komplizierten Verbindung besteht, die sich erst unter dem Einfluß der Natronlauge in Kwasäure verwandelt. Die verschiedenen Möglichkeiten, die dafür in Frage kommen, sollen aber hier nicht weiter erörtert werden, da wir vorläufig keine von ihnen durch experimentelles Material wahrscheinlich machen können.

Versuche.

Unser Rohmaterial stellte einen zähflüssigen, dunkelbraunen Sirup dar, den wir vor der weiteren Untersuchung folgender Vorreinigung unterzogen:

50 g davon wurden in 150—200 ccm Äther gelöst und der unlösliche Teil, der als gelbes Pulver ausfiel, nach 12 Stdn. abfiltriert und gewogen. Er erwies sich als Methysticin. Der Gehalt daran schwankte bei den verschiedenen Harzpräparaten, die wir verarbeiteten, von 0—8%. Das Filtrat vom Methysticin zogen wir zur Entfernung saurer Bestandteile 2-mal mit dem gleichen Volumen 3-proz. Natronlauge aus. Beim Ansäuern der Auszüge trat nur eine geringe, für nähere Untersuchung nicht ausreichende Fällung ein. Bei der darauf folgenden Extraktion mit sehr verdünnter Schwefelsäure wurden überhaupt keine isolierbaren Substanzmengen aufgenommen. Die Ätherschicht wurde schließlich über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterließ sie ein dunkelbraunes, schwerflüssiges, äußerlich dem Rohharz vollkommen gleiches Öl.

Das gereinigte Harz gab in Alkohol oder Äther mit FeCl_3 eine tiefrotbraune Färbung. Es reagierte in alkoholischer Lösung auch bei wochenlangem Stehen nur sehr unvollkommen mit Semicarbazid. Gegen Permanganat verhielt es sich stark ungesättigt, ließ sich aber, wie bei seinem Reinheitsgrade nicht anders zu erwarten, nach Paal nur langsam und unvollständig hydrieren. In trockenem Chloroform gelöst, addierte es glatt Brom. Die Lösung hinterließ beim Verdunsten unter HBr-Entwicklung einen gelblichen Lack, aus dem kein gut definierter Stoff zu gewinnen war. Ebenso unbefriedigend verlief eine Reihe von Versuchen, durch die wir es in der Voraussetzung, einen Acetessigeste mit nicht substituiertem $>\text{C}=\text{C}$, vor uns zu haben, in ein charakteristisches Derivat überzuführen hofften.

Als wir das Harz unter vermindertem Druck erhitzten, trat unter allen Umständen, auch im Hochvakuum, mehr oder weniger weitgehende Zersetzung ein. Ein Teil der dabei gebildeten Stoffe destillierte in Form eines gelben Öles über, dessen Hauptmenge unter

15 mm von 150—155° kochte, sich aber bei der Analyse als nicht einheitlich erwies. Anders wie das Ausgangsmaterial wurde es von warmer 10-proz. Natronlauge nicht merklich gelöst. Beim Schütteln seiner methylalkoholischen Lösung mit Wasser und Pd-Kolloid lieferte es ziemlich reichlich ω -Phenyl-*n*-valeriansäure-methylketon, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$.

Verseifung des Kawaharzes mit 10-proz. Natronlauge.

25 g gereinigtes Harz werden mit der 8-fachen Menge 10-proz. Natronlauge — bei systematischer Abänderung der Versuchsbedingungen als vorteilhaftestes Verhältnis ermittelt! — auf dem Wasserbade bis zu völliger Lösung erwärmt, die gewöhnlich schon nach 30—40 Min. erreicht ist. Beim Erkalten erstarrt die dunkelbraune Flüssigkeit zu einem dünnen Brei schimmernder, gelber Blättchen, die nach 24 Stdn. abgesaugt und im Exsiccator getrocknet werden. Ausbeute daran etwa $\frac{1}{3}$ des angewandten Rohharzes. Wesentlich mehr davon läßt sich aus dem alkalischen Filtrat auch durch weitgehendes Einengen nicht gewinnen. Wir haben deshalb die darin noch vorhandenen Säuren mit Salzsäure ausgefällt und sie so zunächst in feinen, gelbbraunen Flocken erhalten, die sich beim Umrühren schnell zu harzigen Klumpen zusammenballen. Da es sich als unmöglich erwies, die empfindliche Kawasäure daraus in reiner Form zu isolieren, unterwarfen wir sie, in 75 ccm Eisessig gelöst, der katalytischen Reduktion. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte verhältnismäßig langsam und war erst nach mehrtägigem Schütteln beendet. Danach wurde mit 200 ccm Wasser gefällt, mit Äther aufgenommen, über Chlorcalcium getrocknet und bei 15 mm destilliert. Das Destillat erwies sich durch seinen Sdp. und den Schmp. seines Semicarbazons als reines ω -Phenyl-valeriansäure-methylketon. Die Ausbeute daran betrug bei einer Wiederholung des Versuches, bei der wir das auskrystallisierte Natriumsalz nicht abfiltriert, sondern die Gesamtmenge der bei der Verseifung entstandenen Säure in einer Operation ausgefällt und weiter verarbeitet hatten, 13 g = 17 g Kawasäure. Zieht man die durch die Reinigung des Rohharzes bedingten und sonstige unvermeidliche Verluste in Betracht, so ergibt sich daraus, daß neben der Kawasäure bezw. ihrer Muttersubstanz keine erheblichen Mengen anderer Verbindungen im Kawaharz vorhanden sein können.

Um die bei der Verseifung des Harzes etwa auftretenden flüchtigen Alkohole kennen zu lernen, nahmen wir sie einige Male am Rückflußkühler vor, destillierten nach erfolgter Lösung einen Teil der Flüssigkeit ab und untersuchten das Destillat. Methylalkohol ließ sich darin, wie schon erwähnt,

nicht nachweisen. Die Jodoformprobe auf Äthylalkohol fiel zwar deutlich positiv aus, aber doch lange nicht kräftig genug, um das Kawaharz im wesentlichen als Kawasäure-äthylester zu charakterisieren. Anzeichen für die Gegenwart anderer flüchtiger Alkohole sind uns nicht begangnet.

Kawasäure, $C_{13}H_{12}O_3$,

scheidet sich in gelblich weißen, krystallinen Flocken ab, wenn man die wäßrige Lösung des krystallisierten Natriumsalzes vorsichtig mit verd. Salzsäure zersetzt. Sie läßt sich in kleinen Mengen unverändert aus Methylalkohol umkrystallisieren und bildet danach gelbe Nadeln vom Schmp. $164-165^\circ$ u. Zers., zerfällt aber außerordentlich leicht in CO_2 und ein dunkelgelbes Harz, das bei der Destillation reichlich Cinnamal-aceton ergibt.

0.1673 g Sbst.: 0.4431 g CO_2 , 0.0940 g H_2O . — 0.1920 g Sbst.: 0.5577 g CO_2 , 0.1060 g H_2O .

$C_{13}H_{12}O_3$ (216.17). Ber. C 72.20, H 5.60.

Gef. » 72.23, 72.12, » 6.20, 6.17.

Yangonin wird durch Erwärmen mit starker Alkalilauge zunächst zu Yangonasäure, $H_2CO.C_6H_4.CH:CH.CO.CH_2.CO.CH_2.CO_2H$, und dann weiter zu *p*-Methoxyzimtsäure, Anisaldehyd usw. zerlegt. Auf die Kawasäure läßt sich dieses Abbauverfahren nach unseren Erfahrungen nicht übertragen. Wäßrige 25-proz. Natronlauge (40 ccm auf 4 g Säure) blieb auch bei mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade ohne nachweisbare Einwirkung, wäßrig-alkoholische gleicher Konzentration zersetzte sie zwar in derselben Zeit völlig, lieferte aber fast nur braune, harzige, mit Wasserdämpfen nicht flüchtige Produkte.

Cinnamal-aceton, $C_{12}H_{12}O$,

erhielten wir zuerst, als wir die dunkelgelben, methylalkoholischen Mutterlaugen vom Umkrystallisieren der rohen Kawasäure eindunsteten und den Rückstand unter 15 mm destillierten. Er ging dabei unter geringer Zersetzung in der Hauptsache von $180-195^\circ$ über. Das Destillat erstarrte beim Aufbewahren zu einer öldurchtränkten Krystallmasse. Auf Ton abgepreßt und aus niedrigsiedendem Petroläther umkrystallisiert, ergab sie das reine Keton in gelben Nadeln vom Schmp. $67-68^\circ$.

0.1662 g Sbst.: 0.5099 g CO_2 , 0.1058 g H_2O .

$C_{12}H_{12}O$ (172.17). Ber. C 83.70, H 6.97.

Gef. » 83.67, » 7.12.

Später haben wir mit noch besserem Erfolg die Rohsäure selbst nach dem Auswaschen und Trocknen durch langsame Destillation im Vakuum zersetzt. Die CO_2 -Abspaltung erfolgte dabei, sobald die Badtemperatur auf etwa 120° gestiegen war.

Außer durch Schmelzpunkt und Analyse identifizierten wir unser Keton auch durch unmittelbaren Vergleich mit synthetisch gewonnenem Cinnamal-aceton (Sdp.₁₄ 175—182°, Schmp. 67—68°), sowie durch den Vergleich der aus beiden gewonnenen Semicarbazone (aus Methylalkohol weiße Nadeln, Schmp. 193—195° bei schnellem Erhitzen) und Phenyl-hydrzone (aus Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 177—178°). Das Cinnamal-aceton-Phenylhydrizon entsteht übrigens auch aus Kawasäure selbst in guter Ausbeute, wenn man sie, in der 15-fachen Menge Eisessig gelöst, mit Phenylhydrazin einige Tage sich selbst überläßt.

Tetrahydro-kawasäure, $C_{13}H_{16}O_3$, und ω -Phenyl-
 n -valeriansäure-methylketon (1-Phenyl-hexan-5-on),
 $C_{12}H_{16}O$.

Die katalytische Hydrierung der Kawasäure haben wir zunächst im Zusammenhang mit unseren Bemühungen, das Kawaharz durch Wasserstoff-Anlagerung in einen unzersetzt destillierenden Stoff zu verwandeln, studiert. Sie interessierte uns aber noch aus einem anderen Grund. Tetrahydrokawasäure müßte nämlich aller Voraussicht nach identisch sein mit ω -Phenyl- n -valeryl-essigsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO_2H$. Diese hofften wir leichter als die ungesättigte Säure synthetisieren und dadurch einen einwandfreien Beweis für die Stellung des Carboxyls im Kawasäuremolekül erbringen zu können.

Als Material für unsere Reduktionsversuche diente uns kristallisiertes Natriumkawat, wie wir es bei der Verseifung des gereinigten Kawaharzes mit Natronlauge erhalten hatten. 5 g davon wurden mit 0.1 g kolloidalem Öl nach Paal in 100 ccm Wasser gelöst und unter Atmosphärendruck mit Wasserstoff gesättigt, danach mit Salzsäure zerlegt und das in weißen Flocken ausfallende Reduktionsprodukt wiederholt aus Methylalkohol umkristallisiert. Es setzte sich daraus in farblosen, körnig vereinigten Blättchen ab, die sich glatt in Natriumcarbonat lösten, aber ziemlich unscharf oberhalb 90° u. Zers. schmolzen und dementsprechend bei der Analyse nur annähernd auf die Formel $C_{13}H_{16}O_3$ stimmende Werte lieferten. Ihr Verhalten bei der Destillation bewies jedoch, daß in ihnen fast reine Tetrahydrokawasäure vorlag. Denn sie verwandelten sich dabei glatt in ω -Phenyl- n -valeriansäure-methylketon, das in seinen Eigenschaften völlig mit einem Vergleichspräparat aus Cinnamal-aceton übereinstimmte.

Sein bisher noch nicht beschriebenes Semicarbazon krystallisiert aus Methylalkohol in weißen Blättohen und schmilzt, schnell erhitzt, bei 140—142°.

0.1213 g Sbst.: 20.0 ccm N (20°, 726 mm).

$C_{13}H_{19}ON_3$ (233.25). Ber. N 18.06. Gef. N 18.30.

Einwirkung von Natronlauge auf α -Cinnamal-acetessigester und Tetrahydro- α -cinnamal-acetessigester [α -Acetyl- ω -phenyl-*n*-valeriansäure-ester].

4 g α -Cinnamal-acetessigester¹⁾ wurden genau so wie das gereinigte Kawaharz mit 35 ccm 10-proz. Natronlauge erwärmt. Sie bräunten sich dabei, ohne sich zu lösen, und erstarrten beim Erkalten zu einer wachsartigen Masse, die sich bei einem Versuch, sie unter vermindertem Druck zu destillieren, völlig zersetzte. Aus der wäßrigen Flüssigkeit schied sich auch bei mehrtägigem Aufbewahren in der Kälte keine Spur des so charakteristischen kawasäuren Natriums ab.

Ferner haben wir 10 g Cinnamal-acetessigester in Alkohol katalytisch zu α -Acetyl- ω -phenyl-*n*-valeriansäure-äthylester, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CO \cdot CH_3) \cdot CO_2 C_2H_5$ (farbloses Öl, Sdp₁₅ 185—187°), reduziert, diesen durch mehrtägiges Stehenlassen mit 10-proz. Natronlauge verseift und die klare Lösung der Säure vorsichtig mit verd. Salzsäure versetzt. Dabei entwich reichlich CO₂. Statt der weißen Krystallflocken der Tetrahydro-kawasäure fiel ein farbloses Öl aus, das durch sein bei 140—142° schmelzendes Semicarbazon leicht als ω -Phenyl-*n*-valeriansäure-methylketon identifiziert werden konnte.

¹⁾ Dargestellt nach den Angaben von Knövenagel, B. 31, 734 [1898]. Dickflüssiges, gelbes Öl, Sdp₁₇ 212—215°.

0.1226 g Sbst.: 0.3304 g CO₂, 0.0746 g H₂O.

$C_{15}H_{16}O_8$ (244.21). Ber. C 73.74, H 6.61.

Gef. » 73.52, » 6.81.
