

Wir haben es bis auf weiteres vorgezogen, die Aktivitätsbestimmungen ohne Puffer und ohne Zusatz von Aktivatoren (Ca^{++}) auszuführen, da der hemmende Einfluß des ersteren und die Aktivierungserscheinungen an der Darm-Peptidase noch nicht genügend durchforscht sind¹³⁾.

37. Rudolf Lesser und Georg Gad: Über die Acetylierung aromatischer Oxy-carbonsäuren.

(Eingegangen am 6. Januar 1926.)

Aromatische Oxy-carbonsäuren wurden bisher wohl meistens durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid mit oder ohne Zusatz eines Kondensationsmittels oder Katalysators acetyliert. Nachdem wir kürzlich beobachteten, daß sich die 2-Oxy-4-naphthoesäure sehr bequem durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid in wäßrig-alkalischer Lösung in die *O*-Acetylverbindung¹⁾ überführen läßt, haben wir dies Verfahren auf andere Oxy-carbonsäuren angewendet und gefunden, daß es allgemeine Geltung besitzt, angenommen die Fälle, in denen die Hydroxylgruppe der Carboxylgruppe benachbart ist. Hydroxylgruppen in *o*-Stellung zu letzterer werden im Gegensatz zu der üblichen Methode ausnahmslos auf diese Weise nicht acetyliert, und man hat daher ein sehr bequemes Mittel an der Hand, bei Gegenwart mehrerer Hydroxylgruppen eine in *o*-Stellung befindliche nachzuweisen und andererseits partiell acetylierte Derivate zu gewinnen. Nicht acetyliert werden also die Salicylsäure, 1-Oxy-2-naphthoesäure und 2-Oxy-3-naphthoesäure, während aus der β -Resorcylnsäure ($\text{CO}_2\text{H}:\text{OH}:\text{OH} = 1:2:4$) ausschließlich die bisher unbekannte 4-Acetoxy-2-oxy-benzoesäure und aus der Hydrochinon-carbonsäure die ebenfalls unbekannte 5-Acetoxy-2-oxy-benzoesäure entsteht. Die Phloroglucin-carbonsäure liefert ganz entsprechend die 4-Acetoxy-2.6-dioxy-benzoesäure, und die *m*- wie die *p*-Oxy-benzoesäure glatt die betreffende acetylierte Säure. Ebenso leicht geht die Gallussäure und die Protocatechusäure in die Triacet- bzw. Diacetverbindung über. Bei partieller Acetylierung wird zunächst die in *m*-Stellung zur Carboxylgruppe befindliche Hydroxylgruppe acetyliert, und dementsprechend bildet die Gallussäure die 3.5-Diacet- und die 3-Monoacet-gallussäure, die Protocatechusäure höchst wahrscheinlich die 3-Acet-protocatechusäure. Durch die Acetylierung wird die Eisenchlorid-Reaktion der Säuren meistens in charakteristischer Weise verändert, und bei mehrfach hydroxylierten Säuren tritt, falls eine Hydroxylgruppe sich in *o*-Stellung zur Carboxylgruppe befindet, die bekannte violette Salicylsäure-Reaktion auf. Die Ausbeuten sind zum Teil quantitativ, während nur ein geringer Überschuß von Essigsäure-anhydrid über die berechnete Menge erforderlich ist, so daß die Methode auch präparativ der bisherigen überlegen ist.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung der 4-Acetoxy-1-benzoesäure tropft man zu einer ca. 40° warmen Lösung von 5,6 g *p*-Oxy-benzoesäure in 80 ccm *n*-Natronlauge unter Rühren 5 g Essigsäure-anhydrid, rührt unter schließlicher Eis-

¹³⁾ vergl. hierzu auch die Ergebnisse von Willstätter und Graßmann, H. 138, 184 [1924].

¹⁾ B. 58, 2553 [1925].

kühlung noch 1 Stde. und säuert mit Essigsäure an. Die krystallinisch ausgeschiedene Acetylverbindung zeigt nach dem Trocknen den richtigen Schmelzpunkt von $191-192^{\circ}$ ²⁾. Ausbeute 6 g. Unter denselben Bedingungen und in derselben Ausbeute erhält man aus der *m*-Oxy-benzoessäure die *O*-Acetylverbindung direkt in schönen farblosen Krystallen vom Schmp. 128° .

2-Oxy-4-acetoxy-1-benzoessäure.

Eine auf $50-60^{\circ}$ erwärmte Lösung von 4.5 g 2.4-Dioxy-benzoessäure (β -Resorcyssäure) in 45 ccm 2-n. Natronlauge versetzt man unter Rühren ziemlich schnell mit 5 g Essigsäure-anhydrid. Bei weiterem Rühren und Abkühlen scheidet sich das schwer lösliche Na-Salz der acetylierten Säure in Nadeln aus. Man zersetzt unter Eiskühlung mit Salzsäure und krystallisiert die ausgefällte Acetylverbindung nach Absaugen und Trocknen im Vakuum aus Benzol um, in dem sie ziemlich leicht löslich ist. Sie bildet farblose Nadeln vom Schmp. $152-153^{\circ}$, die mit Eisenchlorid die violette Salicylsäure-Reaktion zeigen, während die freie Säure damit eine bordeaux-rote Färbung gibt. Ausbeute an reiner Verbindung: 4.2 g ³⁾.

$C_9H_8O_5$ (196). Ber. C 55.1, H 4.08, CO.CH₃ 21.94. Gef. C 55.33, H 4.08, CO.CH₃ 22.18.

Die isomere Hydrochinon-carbonsäure bildet in derselben Weise die 2-Oxy-5-acetoxy-1-benzoessäure, die aus Toluol in Nadeln vom Schmelzpunkt $131-132^{\circ}$ krystallisiert. Ausbeute aus 4.5 g: 4 g. Sie gibt mit Eisenchlorid ebenfalls die Salicylsäure-Reaktion, die freie Säure dagegen eine stahlblaue Färbung.

Gef. C 54.9, H 4.21, CO.CH₃ 21.91.

3.5-Diacetoxy-1-benzoessäure.

Da die Acetylverbindung der 3.5-Dioxy-benzoessäure (α -Resorcyssäure) sehr leicht in Wasser löslich ist, so nimmt man die Acetylierung in möglichst konzentrierter Lösung vor, indem man in eine Lösung von 4.5 g Resorcyssäure in 7 ccm einer 38-proz. Natronlauge und 3 ccm Wasser unter Rühren bei $50-60^{\circ}$ 7 g Essigsäure-anhydrid tropft. Nach weiterem 1-stdg. Rühren kühlt man mit Eis ab und säuert mit konz. Salzsäure an, worauf nach einigem Stehen bzw. Kratzen mit einem Glasstab die Acetylverbindung sich krystallinisch ausscheidet. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bildet sie farblose, rosettenförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. $152-153^{\circ}$. Weder die freie noch die acetylierte Säure gibt mit Eisenchlorid eine Färbung. Ausbeute: 3.5-4 g.

$C_{11}H_{10}O_6$ (238). Ber. C 55.46, H 4.2, CO.CH₃ 36.14. Gef. C 55.03, H 4.35, CO.CH₃ 35.91.

Während die Behandlung der Protocatechusäure mit etwas mehr als 2 Mol. Essigsäure-anhydrid unter den bei der β -Resorcyssäure angegebenen Bedingungen in annähernd quantitativer Ausbeute zu der schon längere Zeit bekannten *O*-Diacet-protocatechusäure vom Schmp. $157-158^{\circ}$ führt, erhält man eine Mono-*O*-acet-protocatechusäure direkt auf folgende Weise:

²⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigierte.

³⁾ Über die isomeren 2-Acetoxy-4-oxy-benzoessäure vom Schmp. $167-168^{\circ}$ und die 2-Acetoxy-5-oxy-benzoessäure vom Schmp. $171-173^{\circ}$ siehe Bergmann und Dangschat, B. 52, 380 und 386 [1919].

Man bringt eine Suspension von 4.5 g feingepulverter Protocatechusäure in 5 ccm Wasser durch Zusatz von 15 ccm 2-n. Natronlauge in Lösung und läßt sofort unter Eiskühlung und Rühren gleichzeitig weitere 15 ccm derselben Natronlauge und 3 g Essigsäure-anhydrid dazu tropfen, wobei die Reaktion nie alkalisch werden darf. Nach 1-stdg. Rühren filtriert man und säuert das Filtrat unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an, worauf sich bald das Reaktionsprodukt krystallinisch abscheidet, das nach einigem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Ausbeute 4.5 g vom ungefähren Schmp. 183—188°. Zur Reinigung löst man in wenig Methylalkohol, gibt das dreifache Volumen Xylol hinzu und erwärmt auf dem Wasserbad, bis sich die Verbindung als bald krystallinisch erstarrendes Öl abscheidet. Nach wiederholter Behandlung mit Methylalkohol-Xylol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 199°. Die Verbindung reagiert nicht mit Eisenchlorid, während die Protocatechusäure damit eine tiefe Grünfärbung gibt. Sie ist höchstwahrscheinlich identisch mit der von E. Fischer, Bergmann und Lipschitz⁴⁾ durch partielle Verseifung der Diacet-protocatechusäure dargestellten 3-O-Acet-protocatechusäure vom Schmelzpunkt 202—203°.

$C_9H_8O_5$ (196). Ber. C 55.1, H 4.08, CO.CH₃ 21.94. Gef. C 55.13, H 4.17, CO.CH₃ 21.62.

Acetate der Gallussäure.

Die O-Triacet-gallussäure entsteht, wenn man eine Suspension von 5.7 g Gallussäure in 10 ccm Wasser unter Eiskühlung und Rühren mit 15 ccm 2-n. Natronlauge in Lösung bringt und unter weiterer Kühlung gleichzeitig 55 ccm 2-n. Natronlauge und 12 g Essigsäure-anhydrid zutropft. Das Triacetat wird nach weiterem 1-stdg. Rühren durch vorsichtigen Zusatz von 13 ccm konz. Salzsäure in farblosen Krystallen abgeschieden, die nach dem Auswaschen und Trocknen bereits den Schmp. 170—171° zeigen. Ausbeute 8.5 g = 94% d. Th. Durch Umlösen aus verd. Methylalkohol steigt der Schmelzpunkt auf 171—172°, den auch E. Fischer, Bergmann und Lipschitz⁵⁾ gefunden haben. Diese haben bei der direkten Acetylierung mit der 5-fachen Menge Essigsäure-anhydrid unter Zusatz von Zinkchlorid nur eine Ausbeute von 76% erhalten.

$C_{13}H_{12}O_8$ (296). Ber. CO.CH₃ 43.58. Gef. CO.CH₃ 42.94.

Zur Darstellung der Diacetyl-gallussäure verfährt man wie bei der Acetylierung der β -Resorcylsäure, indem man auf 1 Mol. Gallussäure 3 Mol. Natronlauge und 2 Mol. Essigsäure-anhydrid nimmt. Die mit Salzsäure unter Zusatz von Kochsalz eiskalt ausgefällte rohe Diacetylverbindung ist zunächst ölig, erstarrt aber bald krystallinisch. Ausbeute 5 g aus 10 g Gallussäure. Zur Reinigung digeriert man sie mit Chloroform und krystallisiert den ungelösten Rückstand aus Wasser um. Man erhält prismatische Stäbchen vom Schmp. 174—175°, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten und also identisch mit der von E. Fischer und Mitarbeitern (a. a. O.) beschriebenen 3,5-O-Diacet-gallussäure sind. Sie reagieren nicht mit Eisenchlorid.

$C_{11}H_{10}O_7 + H_2O$ (272). Ber. CO.CH₃ 33.86, H₂O 6.62. Gef. CO.CH₃ 33.91, H₂O 6.8:

Eine Monoacetyl-gallussäure endlich erhält man, wenn man in eine Lösung von 10 g Gallussäure in 8 ccm 38-proz. Natronlauge und 25 ccm

⁴⁾ B. 51, 74 [1918]. ⁵⁾ l. c.

Wasser bei 50–60° unter Rühren 6 g Essigsäure-anhydrid eintropft. Man säuert nach einigem Stehen bzw. Rühren mit verd. Schwefelsäure an, filtriert von etwas unveränderter Gallussäure ab und äthert das Filtrat aus. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden nach dem Behandeln mit Tierkohle und Calciumchlorid auf etwa 50 ccm eingeengt, mit dem 3-fachen Volumen Benzol versetzt und so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Abscheidung eines feinkrystallinischen Niederschlags beginnt. Das nach dem Erkalten abgesaugte und mit Benzol gewaschene Produkt (4,5 g) wird in ähnlicher Weise wie die Monoacetyl-protocatechusäure aus einem Gemisch von Methylalkohol und Xylol umkrystallisiert und in farblosen Nadeln vom Schmp. 226° bis 227° erhalten, die mit Eisenchlorid eine dunkelblaugraue Färbung geben. Nach den Eigenschaften kann kein Zweifel sein, daß die von E. Fischer und Mitarbeitern (a. a. O.) als Nebenprodukt erhaltene Monoacetyl-gallussäure vom Schmp. 225° (unt. Zers.) vorliegt, die auf Grund der Eisenchlorid-Reaktion nur die 3-O-Acetyl-gallussäure sein kann.

$C_9H_8O_6$ (212). Ber. C 50,94, H 3,8, CO.CH₃ 20,28. Gef. C 50,93, H 3,96, CO.CH₃ 20,30.

4-O-Acetyl-phloroglucin-carbonsäure.

8,2 g phloroglucin-carbonsäures Kalium (aus Phloroglucin und Kaliumbicarbonat bereitet) werden in 50 ccm Wasser suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig tropfenweise mit 20 ccm 2-n. Natronlauge und 4 g Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach weiterem 1-stdg. Rühren gibt man bei Zimmertemperatur Wasser (ca. 100 ccm) bis zur annähernden Lösung hinzu und säuert nach Filtrieren und Kühlen mit Eis mit konz. Salzsäure an. Der ausgeschiedene krystallinische Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert, wodurch man farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 177–178° (unt. Zers.) erhält. Ausbeute: 3 g.

$C_9H_8O_6$ (212). Ber. C 50,94, H 3,8, CO.CH₃ 20,28. Gef. C 50,54, H 3,72, CO.CH₃ 19,5.

Sowohl die freie wie die acetylierte Säure gibt mit Eisenchlorid eine violettblaue Färbung. Acetyliert man bei Zimmer- oder höherer Temperatur, bzw. säuert nicht sehr vorsichtig nach dem Acetylieren an, so erhält man in der Hauptsache unter Kohlensäure-Abspaltung das Triacetyl-phloroglucin vom Schmp. 105–106°, dessen Bildung sich nie ganz vermeiden läßt.

Noch leichter spaltet die Pyrogallol-carbonsäure Kohlensäure ab, und wir haben daher die Acetylierung derselben nicht weiter verfolgt.

Charlottenburg, Techn.-chem. Laboratorium d. Techn. Hochschule.