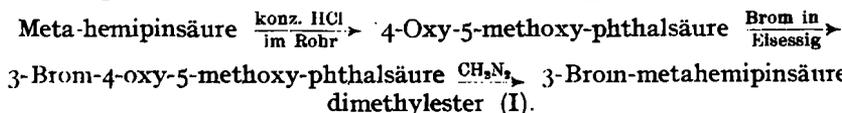


120. Franz Faltis und Helene Frauendorfer: Über die Konstitution des Iso-chondodendrins (IV. Mittel.).

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Institut in Wien.]

(Eingegangen am 14. Februar 1930.)

Das Alkaloid Iso-chondodendrin aus der Pareirawurzel liefert, über seinen Methyläther 2-mal dem Hofmannschen Abbau unterworfen, den stickstoff-freien Körper $C_{18}H_{16}O_3$, welcher bei der Oxydation mit $KMnO_4$ als einziges wohldefiniertes Produkt eine Dimethoxy-diphenyläther-tricarbonsäure $C_{17}H_{14}O_9$ gibt, wie F. Faltis und F. Neumann schon vor längerer Zeit nachwiesen¹⁾. Es ist uns jetzt gelungen, diese Säure synthetisch aufzubauen; folgende, bisher unbeschriebene Abkömmlinge der Meta-hempipinsäure mußten zu diesem Zwecke hergestellt werden:



Die Anwendung der Ester bei der Synthese der Diphenyläther-tricarbonsäure nach Ullmann führte auch hier wieder zum Ziel, wie sie uns schon in analogen Fällen gute Dienste geleistet hat²⁾, und ist später von E. Späth und J. Pikel³⁾ bzw. von W. v. Bruchhausen und H. Schultze⁴⁾ mit Erfolg zum Aufbau von Diphenyläther-dicarbonsäuren angewendet worden, welche für die Konstitutions-Aufklärung des Oxy-acanthins von Bedeutung waren.

Durch Kondensation des Brom-esters mit dem K-Salz des *p*-Oxybenzoensäure-methylesters wurde der schön krystallisierende Ester II erhalten, aus welchem durch Verseifung die 2,3-Dimethoxy-1,1'-diphenyläther-5,6,4'-tricarbonsäure gewonnen wurde. Sie erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit der Abbausäure, und zwar mit der tiefschmelzenden Form derselben. Letztere wurde aus den alten Oxydations-Rückständen des oben erwähnten Körpers $C_{18}H_{16}O_3$ durch Nachoxydation neuerdings dargestellt; von der hochschmelzenden Form war von früher her noch ein Rest vorhanden. Die tiefschmelzende, synthetisch erhaltene Säure sprach auch wieder beim Verreiben mit der hochschmelzenden durch Umwandlung in diese an, wenn auch nicht so rasch wie früher; katalytische Einflüsse mögen hier eine Rolle spielen. Die hochschmelzende Form lieferte mit Diazo-methan denselben Ester wie die tiefschmelzende von jeder Provenienz; die Misch-Schmelzpunkte der Ester, in allen Kombinationen durchgeführt, zeigten keine Depression. Dies gilt auch für jenen Ester, der durch Wiederaufmethylieren der synthetisch (durch Verseifung) erhaltenen Säure mit Diazo-methan gewonnen wurde.

Das Entmethylierungsprodukt der synthetischen Säure, welches nach durchgeführter Methoxyl-Bestimmung aus der Jodwasserstoffsäure auskrystallisierte, zeigte dieselbe charakteristische Eisenchlorid-Reaktion, wie sie früher bei der Abbausäure beschrieben wurde⁵⁾, und lieferte bei der Auf-

¹⁾ Monatsh. Chem. **42**, 360, 365 [1921].

²⁾ F. Faltis u. A. Troller, B. **61**, 345 [1928]; F. Faltis u. K. Zwerina, B. **62**, 1034 [1929].

³⁾ B. **62**, 2254 [1929].

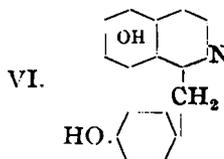
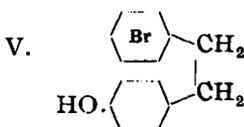
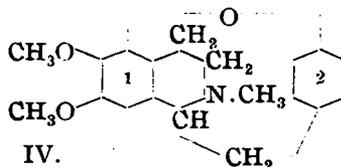
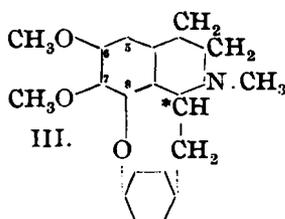
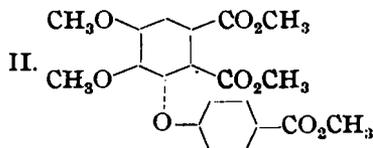
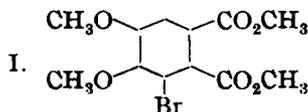
⁴⁾ Arch. Pharmaz./Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **267**, 617 [1929].

⁵⁾ F. Faltis u. F. Neumann, l. c. 367.

methylierung ebenfalls 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.4'dicarbonsäure, wie Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit dem von Faltis und Troller (l. c.) synthetisch dargestellten Produkt zeigten.

Die Abbausäure erwies sich also als Tricarbonsäure B, wie sie in der 3. Mitteilung benannt worden ist⁶⁾. Die Synthese der Säure A, deren Identität mit der Abbausäure damals für wahrscheinlicher gehalten wurde, ist nahezu vollendet, über ihr Ergebnis wird später berichtet werden.

Aus der Sicherstellung der Konstitution der Abbausäure ergeben sich für den Aufbau des Methyl-isochondodendrins zwei Möglichkeiten, nämlich III und IV.



Für Formel III spricht die Analogie zu Narkotin und den Anhalonium-basen⁷⁾, welche das 3. Sauerstoffatom im Kern I an Stelle 8 tragen. Der Gedanke daran lag uns sehr nahe, da einer von uns⁵⁾ der erste war, welcher aus der völlig festgelegten Konstitution von Pflanzenbasen Rückschlüsse auf den feineren Bau noch nicht vollständig aufgeklärter Alkaloide zog, welche sich in derselben oder in phylogenetisch nahestehenden Pflanzenfamilien bilden. Er konnte so seinerzeit aufzeigen, daß W. H. Perkin jun.⁸⁾ in seiner sonst ausgezeichneten Beweisführung über die Konstitution des Berberins aus den Oxydationsprodukten ein kleiner Irrtum unterlaufen war, dessen Korrektur dann zu derselben Stellung der 2 Methoxylgruppen im Kern 2 führte, wie sie sonst überall bei den Opium- und Corydalis-Alkaloiden zu finden ist. Der experimentelle Beweis hierfür konnte dann später erbracht¹⁰⁾ und so die Beziehung zwischen den genannten Alkaloiden zu einer

⁷⁾ F. Faltis u. K. Zwerina, l. c. 1034.

⁸⁾ vergl. E. Späth, W. Leithe u. F. Ladeck, B. **61**, 1702 [1928].

⁹⁾ F. Faltis, Pharmaz. Post **1906**, Nr. 31 u. 32; C. **1906**, II 1011.

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **58**, 991 [1890]; B. **24**, Ref. 157 [1891].

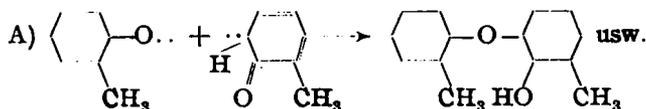
¹¹⁾ F. Faltis, Monatsh. Chem. **31**, 381 [1910].

wesentlich engeren gemacht, ja sogar an die Ableitung aus einer gemeinsamen Stammsubstanz gedacht werden. Diese Betrachtungsweise ist dann bald den Alkaloid-Chemikern ganz selbstverständlich geworden. Trotzdem haben wir aus sterischen Gründen eine Phenyläther-Bindung in *o*-Stellung für sehr unwahrscheinlich gehalten und die Bindung in *m*-Stellung vorgezogen, welche jetzt zur Formel IV führt, da hier eine viel kleinere Ringspannung vorherzusehen ist.

Aber die Annahme der Konstitution IV hat wieder neue stereochemische Bedenken im Gefolge, im Gegensatz zu der in der 3. Abhandlung vorgezogenen Formel, welche auch in dieser Hinsicht bedenkenfrei war. Ein Gebilde jener Art sollte, wie eine Betrachtung des Modells ergibt, beim Verschwinden des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, wie es beim Hofmannschen oder Emde-Abbau eintritt, die optische Aktivität nicht verlieren, da die Molekül-Asymmetrie erhalten bleibt. Denn ein Sich-senkrecht-stellen des Ringes 2 zum Ring 1 (bzw. ein unbehindertes Schwingen um diese Lage), wodurch allein Symmetrie ermöglicht wird, ist kaum denkbar, so lange die Seitenkette $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ erhalten ist. Tatsächlich sind aber die so gewonnenen Substanzen optisch inaktiv¹¹⁾.

Beide Annahmen bieten also Schwierigkeiten. Es sind bereits vergleichende Untersuchungen in die Wege geleitet worden, welche zeigen sollen, ob ein Unterschied in der Leichtigkeit des Ringschlusses nach Ullmann bei den *o*-, *m*- und *p*-brom-substituierten Körpern von der Formel V besteht. Auch die Vorarbeiten zur Synthese des Methyl-isochondodendrins selbst sind bereits im Gange.

Letzten Endes steht ja die Frage nach dem Eingreifen der Diphenyläther-Bindung am Kern 1 in gar keinem Zusammenhang mit der Stellung des 3. Sauerstoffatoms etwa im Narkotin, da die jüngst erschienene interessante Arbeit von St. Goldschmidt¹²⁾ über die Dehydrierung von *o*-Kresol zeigt, daß sie — die hier unter dem Einfluß von PbO_2 erfolgt — hauptsächlich zu 3-kernigen Oxy-diphenyläthern führt, wobei mindestens teilweise das Aroxyl A in *o*-Stellung zum phenolischen Hydroxyl des 2. Moleküls eintritt:

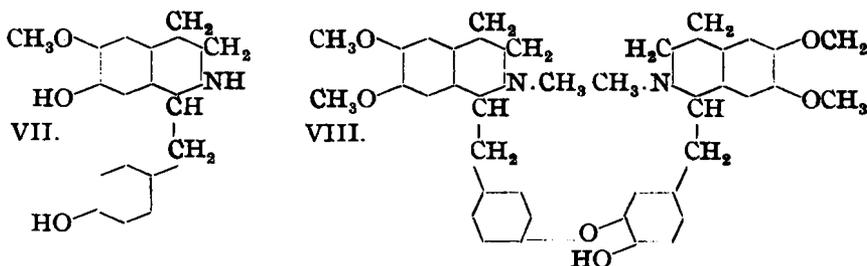


Die Bildung der Diphenyläther-Gruppierung, welche von uns am Beispiel des Iso-chondodendrins zum ersten Male in einem Naturprodukt aufgefunden worden ist, erklärt sich also als Ergebnis der dehydrierenden Einwirkung von pflanzlichen Oxydasen auf zweiwertige Phenole von der Zusammensetzung VI, welche hierbei ganz analog in cyclische Oxy-diphenyläther umgewandelt werden. Es handelt sich dabei nur um die Stellung des (freien) phenolischen Hydroxyls im Kern 1; in *o*-Stellung hierzu (die *p*-Stellung ist ja in unserem Falle besetzt) tritt die Bildung der Sauerstoff-Brücke ein. Hieraus ergibt sich auch die Stellung des phenolischen Hydroxyls im Iso-chondodendrins selbst: gibt Formel III den Aufbau des Methyl-isochondodendrins wieder, muß das Hydroxyl in 7 sitzen; ist Formel IV richtig, befindet sich das Hydroxyl in 6.

¹¹⁾ F. Faltis u. P. Neumann, l. c. 325, 328.

¹²⁾ St. Goldschmidt, E. Schutz u. H. Bernard, A. 478, 1 [1930]; vergl. R. Pummerer, B. 52, 1406 [1919].

In diesem Zusammenhang muß noch auf die zahlreichen Arbeiten von H. Kondo und Mitarbeitern über die Alkaloide von Sinomenium- und Cocculus-Arten hingewiesen werden, da diese besonders nahe mit der Stammpflanze des Iso-chondodendrins, nämlich mit Chondrodendron platyphyllum (St. Hil.) Miers verwandt sind. Es sind dies durchwegs Pflanzen aus der Familie der Menispermaceen. Ganz aufgeklärt ist die Konstitution (VII) des Cocclaurins¹³⁾ (aus Cocculus laurifolius D. C., von Japan über Südchina bis Java), aus welcher nächste Verwandtschaft zum Iso-chondodendrin zu ersehen ist. Nur Diphenyläther-Bindung, also Dehydrierung, ist nicht eingetreten. Sie müßte, wenn dieser Ringschluß überhaupt möglich ist, zu einem Alkaloid von der Formel III führen (abgesehen von der Methylgruppe am Stickstoff).



Andere Alkaloide, z. B. Sinomenin¹⁴⁾ (aus Sinomenium diversifolium [Miq.] Diels, SüdJapan und Zentralchina), zeigen eine interessante Beziehung zum Thebain, also zu den Opium-Alkaloiden mit teilweise reduziertem Phenanthren-Gerüst.

Eine dritte Gruppe von Basen wieder, nämlich Dauricin¹⁵⁾ (aus Menispermum dahuricum D. C., Südost-Sibirien, Korea, Japan) und Tetrandrin¹⁶⁾ (aus Stephania tetrandra Sp. Moore, Formosa) liefert bei der Oxydation merkwürdigerweise eine Diphenyläther-dicarbonsäure, und zwar dieselbe, welche E. Späth und J. Pickl (l. c.), sowie v. Bruchhausen (l. c.) aus Oxy-acanthin (in Berberis-Arten) erhalten und synthetisch dargestellt haben. Wahrscheinlich dürften in diesen Basen Doppelalkaloide von ähnlichem Aufbau wie das Oxy-acanthin vorliegen.

Dem Dauricin kommt vielleicht die Formel $C_{28}H_{44}O_6N_2$ (VIII) zu, statt $C_{18}H_{23}O_3N$, wie Kondo annimmt. Die Phenol-Dehydrierung ist also hier dimolekular vor sich gegangen.

Beschreibung der Versuche.

Sowohl der Versuch, Brom in Eisessig-Lösung direkt in die Methemipinsäure einzuführen, sowie der, sie in alkalischer Lösung unter Anwendung von Kaliumhypochlorit zu chlorieren, verlief negativ, wie bei der Stellung der Substituenten vorauszusehen war. Es wurde allerdings nur bei Zimmer-Temperatur gearbeitet, da bei erhöhter zu befürchten war,

¹³⁾ H. u. T. Kondo, Journ. pharmac. Soc. Japan, 48, 166; C. 1929, I 1112.

¹⁴⁾ H. Kondo u. E. Ochiai, A. 470, 224 [1929].

¹⁵⁾ H. Kondo u. E. Narita, Journ. pharmac. Soc. Japan 49, 103; C. 1929, II 1926.

¹⁶⁾ H. Kondo u. K. Yano, Journ. pharmac. Soc. Japan 49, 51; C. 1929, II 751.

daß bei der energischen *p*-Dirigierung des Methoxyls ein Carboxyl verdrängt würde. Dagegen konnte die Brom-metahemipinsäure auf dem Umwege über 4-Oxy-5-methoxy-phthalsäure erhalten werden, deren Reindarstellung mit einigen Schwierigkeiten verknüpft war.

4-Oxy-5-methoxy-phthalsäure.

Sie wird aus Meta-hemipinsäure durch Erhitzen mit konz. Salzsäure auf 100° im Einschlußrohr (im siedenden Wasserbade) erhalten. Die Ausbeute hängt im wesentlichen von der Länge des Erhitzens ab. Bei 1-stdg. Einwirkung erhält man nur ungefähr 15% Methyl-nor-metahemipinsäure (erschlossen aus dem Methoxylgehalt einer meta-hemipinsäure-haltigen Fraktion) neben unveränderter Ausgangssubstanz. Die besten Resultate gab eine Erhitzungsdauer von 3½—4 Stdn. unter Anwendung von 5 g Meta-hemipinsäure und 75 ccm rauchender Salzsäure. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Erkalten reichlich Krystalle ab, die nach 12-stdg. Stehen filtriert werden (I). Es liegt im wesentlichen die gesuchte Säure vor. Die Mutterlauge wird mit ¼ ihres Volums Wasser versetzt; es bilden sich neuerdings Krystalle, welche bis zum Verschwinden der grünen Eisenchlorid-Reaktion (von Nor-metahemipinsäure) am Filter mit Wasser gewaschen werden. Sie bestehen aus unveränderter Meta-hemipinsäure. Das Filtrat und die Waschwässer werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Beim Umlösen dieser letzten Fraktion aus Wasser erhält man als Krystallisat wieder Meta-hemipinsäure; der Abdampfrückstand des Filtrates wird mit siedender konz. Salzsäure behandelt. Der darin schwerlösliche Anteil wird von der Methyl-nor-metahemipinsäure gebildet, welche wie die Fraktion I durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt werden muß. Der leichter lösliche Anteil ist sehr reich an Nor-metahemipinsäure¹⁷⁾, wie die intensiv grüne Eisenchlorid-Reaktion zeigt.

Bei längerer Einwirkung von konz. Salzsäure im Rohr geht die Entmethylierung wesentlich weiter; es bildet sich Nor-metahemipinsäure bis zu 40%. Auch geringe Mengen von Iso-vanillinsäure (Schmp. 240 bis 245°, Eisenchlorid-Reaktion negativ) konnten konstatiert werden.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen von R. Wegscheider¹⁸⁾ bei der analogen Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Hemipinsäure (5 g Hemipinsäure als α -Methyl-estersäure, 20 ccm HCl, mehr als 3-stdg. Erhitzen im Rohr auf 100°) zeigt, daß in unserem Fall die völlige Entmethylierung etwas leichter vor sich zu gehen scheint, daß dagegen die Abspaltung von CO₂ hier im Gegensatz zur Hemipinsäure vollständig in den Hintergrund tritt. Denn Wegscheider hat reichlich Iso-vanillinsäure neben Methyl-nor- und Hemipinsäure erhalten, dagegen keine Protocatechusäure. Diese tritt erst beim Erhitzen mit Salzsäure auf 110—130° auf. Auch Rossin¹⁷⁾ hat gefunden, daß bei der Darstellung von Nor-metahemipinsäure durch Einwirkung von konstant siedender Jodwasserstoffsäure bei ihrem Siedepunkt auf Meta-hemipinsäure so gut wie keine Abspaltung von CO₂ eintritt. Er hat auch nach der Methyl-nor-metahemipinsäure als Zwischenprodukt gesucht, doch konnte er sie nicht fassen. Beim Kochen der Meta-hemipinsäure mit rauchender Salzsäure am Rückflußkühler erhielt er die Substanz unverändert zurück.

Die 4-Oxy-5-methoxy-phthalsäure schmilzt bei 219° unter geringem Blasenwerfen (H₂O-Abspaltung) und wird krystallwasser-frei beim

¹⁷⁾ O. Rossin, Monatsh. Chem. 12, 492 [1891].

¹⁸⁾ Monatsh. Chem. 3, 374 [1882].

Erkalten der heißgesättigten wäßrigen Lösung erhalten. (In 1 ccm siedendem Wasser sind 0.2 g löslich, dagegen nur 0.013 g bei Zimmer-Temperatur.) Sie krystallisiert hierbei in feinen, farblosen Nadelchen, die zum Teil zu kugeligen Drusen vereinigt sind. In konz. Salzsäure ist sie sehr schwer löslich. Sie gibt in konz. wäßriger Lösung mit Eisenchlorid eine graubraune Fällung, mit 10-fach verdünnter Eisenchlorid-Lösung jedoch eine schwache smaragdgrüne Färbung, welche auf Soda-Zusatz über blau in rot übergeht. Dieses Farbenspiel könnte allerdings von den letzten Spuren Nor-metahemipinsäure herrühren, welche es äußerst intensiv zeigt.

0.0948 g (bei 100° getrocknet.) Sbst.: 0.1770 g CO₂, 0.0328 g H₂O. — 4.340 mg Sbst.: 8.100 mg CO₂, 1.525 mg H₂O. — 4.345 mg Sbst.: 8.090 mg CO₂, 1.660 mg H₂O. — 0.1120 g Sbst. (nach Zeisel): 0.1230 g AgJ. — 0.1157 g Sbst.: 0.1245 g AgJ. — 0.1050 g Sbst.: 0.1134 g AgJ. — 0.0989 g Sbst. verbraucht. zur Neutralisat. 9.38 ccm n/10-KOH.

C₉H₆O₆. Ber. C 50.93, H 3.80, OCH₃ 14.62, CO₂H 42.45.

Gef. C 50.92, 50.90, 50.78, H 3.88, 3.93, 4.28, OCH₃ 14.51, 14.22, 14.27, CO₂H 42.68.

Das etwas zu hohe Ergebnis der Titration ist auf die p-ständige Hydroxylgruppe zurückzuführen¹⁹⁾.

Das Anhydrid der Säure wird durch mehrstündiges Erhitzen derselben auf 180° erhalten, wobei ein beträchtlicher Teil in Nadeln sublimiert. Das Anhydrid zeigt fast denselben Schmp. wie die Säure, nämlich 220°, schmilzt aber ganz ruhig durch.

4.180 mg Sbst.: 8.570 mg CO₂, 1.235 mg H₂O.

C₉H₄O₆. Ber. C 55.65, H 3.19. Gef. C 55.92, H 3.31.

3-Brom-4-oxy-5-methoxy-phthalsäure.

Die Bromierung verläuft jetzt unter dem Einfluß des freien phenolischen Hydroxyls sehr glatt: 5 g Oxy-säure werden in 55 ccm Eisessig heiß gelöst und auf 35° abgekühlt; hierauf fügt man eine Lösung von 4.5 g Brom in 10 ccm Eisessig hinzu und läßt 2 Tage stehen. Die ausgeschiedenen Krystalle liegen fast schmelzpunkts-rein vor. Die Mutterlauge wird im Vakuum über Ätzkali bei Zimmer-Temperatur eingedampft.

Abdampfen bei gewöhnlichem Druck verschlechtert die Ausbeute. Der Rückstand ist dann bedeutend dunkler gefärbt; es scheint, daß das überschüssige Brom bei höherer Temperatur noch weiter auf die Brom-oxy-methoxy-phthalsäure einwirkt, u. zw. unter Carboxyl-Abspaltung und Bildung von 1.6-Dibrom-isovanillinsäure. Leider war es nicht möglich, dieses in sehr geringen Mengen entstehende, in Wasser sehr schwer lösliche Nebenprodukt weiter zu reinigen und genauer zu charakterisieren. Eine Analyse mit sehr kleiner Einwaage, die daher nicht ganz verlässlich war, ergab 52% Br, während sich für die oben erwähnte Säure 49.05% Br berechnen.

Die bromierte Säure wird am besten aus heißem Eisessig umkrystallisiert (in 1 ccm Eisessig bleiben bei Zimmer-Temperatur 0.03 g in Lösung). Sie bildet farblose Krystalle, welche bei 230° unter geringem Blasenwerfen tiefrot schmelzen. Über 120° zeigt sich an der Capillarwandung eine gelblich grüne Fluorescenz, die vor dem Schmelzen wieder verschwindet. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

0.1050 g (bei 100° getrocknet.) Sbst.: 0.1422 g CO₂, 0.0234 g H₂O. — 0.1173 g Sbst. (nach Zeisel): 0.0977 g AgJ. — 0.1278 g Sbst. (nach Carius): 0.0813 g AgBr.

C₉H₅O₆Br. Ber. C 37.11, H 2.42, OCH₃ 10.66, Br 27.47.

Gef. „ 36.94, „ 2.49, „ 11.00, „ 27.08.

¹⁹⁾ vergl. F. Faltis u. F. Neumann, l. c., 369.

Brom-metahemipinsäure-dimethylester.

2 g der bromierten Säure werden fein gepulvert in eine ätherische Lösung von Diazo-methan (aus 8 ccm Nitroso-methylurethan) eingetragen. Nach 12-stdg. Stehen wird die filtrierte ätherische Lösung eingedampft; der Rückstand krystallisiert allmählich in feinen Nadeln durch, welche rosettenförmig angeordnet sind. Er wird aus Methylalkohol umgelöst und so analysenrein erhalten (1 ccm siedender Methylalkohol löst 0.4 g, 1 ccm Methylalkohol von Zimmer-Temperatur 0.15 g Ester). Letzterer schmilzt bei 87–88.5°.

0.1055 g (vak.-trochn.) Sbst.: 0.1672 g CO₂, 0.0361 g H₂O. — 0.0831 g (vak.-trochn.) Sbst. (nach Zeisel): 0.2278 g AgJ. — 0.1183 g (vak.-trochn.) Sbst. (nach Carius): 0.0667 g AgBr.

C₁₂H₁₃O₆Br. Ber. C 43.24, H 3.93, OCH₃ 37.26, Br 24.00.
Gef. „ 43.23, „ 3.83, „ 36.22, „ 24.00.

Durch Verseifen des Esters gelangt man zur

Brom-metahemipinsäure.

1 g bromierter Ester werden in 5 ccm heißem Methylalkohol gelöst und nach Zusatz von 12 ccm 2-n. Kalilauge 3 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt, anfangs bis zur Vertreibung des Alkohols im offenen Kolben, dann mit Rückflußkühlung. Beim Ansäuern erhält man ein Gemisch von freier Säure und dem sauren Kaliumsalz derselben. Wird dieses mit verd. Salzsäure in der Hitze behandelt, so krystallisiert die Säure aus, welche durch Umlösen aus Wasser gereinigt wird. Die Säure löst sich ungefähr in 30 Tln. siedendem und 90 Tln. kaltem Wasser. Sie krystallisiert in feinen, farblosen Nadeln, welche krystallwasser-frei sind; einmal wurde sie auch in derberen Prismen erhalten, welche Krystallwasser zu enthalten schienen, da sie bei 100° verwitterten. Die Säure schmilzt bei 175–176° unter lebhafter Zersetzung.

0.0959 g (bei 100° getrocknet.) Sbst.: 0.1383 g CO₂, 0.0275 g H₂O. — 0.0994 g Sbst. verbraucht. zur Neutralisat. 6.68 ccm KOH (f = 0.09653).

C₁₀H₉O₆Br. Ber. C 39.34, H 2.97, CO₂H 29.51. Gef. C 39.33, H 3.21, CO₂H 29.20.

Die konz. wäßrige Lösung der Brom-metahemipinsäure gibt mit Eisenchlorid eine Fällung von gelber Farbe mit einem Stich ins Orange, dieselbe Färbung welche auch das Ferrisalz der daraus gewonnenen Diphenyläthertetracarbonsäure (und auch Hemipinsäure) zeigt; die Färbung des Eisensalzes der Meta-hemipinsäure hingegen ist rötlich-orange.

Synthese der 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.6.4'-tricarbonsäure.

0.5899 g Kalium wurden in 15 ccm absol. Methylalkohol aufgelöst und 5.7 g fein zerriebener *p*-Oxy-benzoesäure-ester (2.37 g dem K äquivalent, der Rest als Flußmittel) eingetragen; hierauf wurden 5.0239 g Brom-metahemipinsäure-ester, in 12 ccm Methylalkohol unter Erwärmen gelöst, hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeits-Abschluß vorsichtig im Vakuum unter schwachem Erwärmen zur Trockne eingedampft. Nach Zusatz von 0.11 g Naturkupfer C und 0.05 g Kupferacetat wurde die Mischung 1 Stde. auf 154°, dann durch 2 Stdn. auf 165° erhitzt. In der anfangs homogenen Schmelze konnte man nach einiger Zeit feste Anteile (KBr) unterscheiden. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze

6-mal mit je 50 ccm Äther ausgekocht, die ätherische Lösung mit 60 ccm 2-n. Natronlauge durchgeschüttelt, hierauf mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers blieben 5 g eines hellgefärbten, nach Anisester riechenden Öls zurück, aus welchem nach Anreiben mit Methylalkohol 1.7 g des

2.3-Dimethoxy-1.1-diphenyläther-5.6.4'-tricarbonsäure-trimethylesters

auskrystallisierten. Der Ester konnte durch Umlösen aus Methylalkohol rein in derben, spröden Prismen vom Schmp. 113—114⁰ (bei 111⁰ sinternd) erhalten werden.

0.0898 g (vak.-trochn.) Sbst.: 0.1955 g CO₂, 0.0393 g H₂O. — 0.1991 g Sbst. (nach Zeisel): 0.5751 g AgJ.

C₂₀H₂₀O₉. Ber. C 59.38, H 4.99, OCH₃ 38.38. Gef. C 59.38, H 4.90, OCH₃ 38.16.

Die methylalkohol. Mutterlauge wurde wie üblich mit überschüssiger 2-n. Lauge verseift. Beim Ansäuern wurde ein Gemisch von Anissäure und der Tricarbonsäure erhalten. Daß darin Anissäure überwog, konnte durch den Misch-Schmp. mit reiner Anissäure (Schmp. 181⁰) nachgewiesen werden: das Säure-Gemisch schmolz nämlich bei 150—172⁰, der Misch-Schmp. lag bei 159—177⁰. Die konz. Lösung der Substanz gab aber mit Eisenchlorid einen orange-gelben Niederschlag, dessen Entstehen die Anwesenheit von reichlich Tricarbonsäure beweist.

Nach dem erschöpfenden Ausäthern der Schmelze blieb eine bröckelige Masse zurück, welche mit heißem Wasser ausgelaugt wurde, um das gebildete KBr quantitativ zu bestimmen. Die Analyse ergab, daß die Umsetzung zu mehr als 80 % abgelaufen war.

Eine zweite Kondensation, welche bei etwas höherer Temperatur durchgeführt wurde, lieferte eine schlechtere Ausbeute an reinem Tricarbonsäure-ester.

Aus der Jodwasserstoffsäure, in welcher die Methoxybestimmung des Tricarbonsäure-esters durchgeführt worden war, krystallisierten nach mehrtägigem Stehen schöne, weiße Nadeln aus, welche bei 246—249⁰ unter lebhafter Zersetzung schmolzen. Die wäßrige Lösung derselben färbt sich mit verd. Eisenchlorid-Lösung blaugrün, auf Zusatz von verd. Soda geht die Färbung über tiefblau und violett in feuerrot über. Das Entmethylierungsprodukt wurde mit Diazo-methan wieder aufmethyliert. Der gebildete Ester war nicht zur Krystallisation zu bringen, wie dies auch für den Ester der von F. Faltis und A. Troller (l. c.) synthetisch hergestellten 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.4'-dicarbonsäure (Schmp. 214—215.5⁰) charakteristisch ist, welche sich als identisch mit der wieder aufmethylierten Norsäure aus Iso-chondodendrin erwiesen hatte. In der daraus durch Verseifung gewonnenen Säure lag die eben erwähnte, synthetisch erhaltene Dicarbonsäure vor, wie Schmp. (204—208⁰) und Misch-Schmp. (206—214⁰) zeigten.

0.0778 g (bei 100⁰ getrocknet.) Sbst. verbraucht. zur Neutralisat. 4.90 ccm n/10-KOH.

C₁₆H₁₄O₇. Ber. CO₂H 28.30. Gef. CO₂H 28.35.

Die

2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.6.4'-tricarbonsäure selbst wurde durch Verseifen des reinen Esters erhalten: 1.7 g in Methylalkohol gelöster Ester werden mit 2.1 g KOH in 18 ccm Wasser versetzt und im siedenden Wasserbade wie üblich verseift. Nach dem Filtrieren und Ansäuern mit Salzsäure scheidet sich ein Öl aus, das allmählich erstarrt.

Beim Umkrystallisieren aus Wasser (1 g Säure in 40 ccm siedendem Wasser) zeigt sich die auch für die Abbausäure charakteristische Erscheinung, daß sich zuerst ein klares, hellgelbes Öl abscheidet, welches ganz allmählich durchkrystallisiert. Der Schmp. der so erhaltenen Säure hängt sehr von der Art des Erhitzens ab. Bei normal raschem Erhitzen sintert die Substanz bei 175° und schmilzt bei 184—188° unter lebhaftem Aufschäumen (im zugeschmolzenen Schmelzpunkts-Röhrchen schmilzt sie bei 195° ohne sichtbare Gasentwicklung). Erhält man die Schmelze längere Zeit auf dieser Temperatur, so erstarrt sie allmählich und schmilzt erst wieder bei 245° (Anhydrid). Erhitzt man dagegen sehr langsam, ungefähr 2 Stdn. lang, so tritt erst bei 235° leichtes Sintern, bei 245—249° Schmelzen ein. Die schon erwähnte Eisenchlorid-Reaktion stimmt vollständig mit der der Abbausäure überein.

Die im Vakuum zur Gewichtskonstanz gebrachte Substanz enthält 1 Mol. Krystallwasser: 0.0954 g Sbst.: 0.1868 g CO₂, 0.0320 g H₂O. — 0.1070 g Sbst. verbraucht. zur Neutralisat. 8.63 ccm KOH (f = 0.09653).

C₁₇H₁₄O₈ + H₂O. Ber. C 53.67, H 4.25, CO₂H 35.51. Gef. C 53.40, H 3.75, CO₂H 35.04.

Das Krystallwasser wird bereits im Wasserdampf-Trockenschrank abgegeben: 0.2260 g Sbst. verloren 0.0113 g Wasser.

C₁₇H₁₄O₈ + H₂O. Ber. H₂O 4.74. Gef. H₂O 5.00.

Die Anhydrierung geht bei 130—140° im Vakuum sehr langsam vor sich: erst nach 3-tägigem Erhitzen war die Wasser-Abgabe beendet; ein Schmelzen ist nicht zu beobachten.

Die Abbausäure, welche vor ca. 2 Jahren durch Nachoxydation aus Iso-chondondrin gewonnen worden war und damals analysiert wurde, zeigte heute noch den tiefen Schmp. von 179—182° unter lebhafter Zersetzung. Der Misch-Schmp. mit der synthetischen Säure lag bei 180—184° (unt. Zers.). Die vakuum-trockne Substanz wurde damals im Mikro-platinschiffchen im Vakuum bei 130° zur Konstanz gebracht, wobei ebenfalls mehrere Tage erhitzt werden mußte, ohne daß Schmelzen zu beobachten war.

5.492 mg Sbst. verloren bei 130° im Vakuum 0.527 mg H₂O. — 4.964 mg Rückstand: 10.800 mg CO₂, 1.830 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₈ + H₂O. Ber. C 53.67, H 4.25, H₂O 9.48.

C₁₇H₁₂O₈. Ber. C 59.32, H 3.52.

Gef. (auf Hydrat ber.): C 53.64, H 4.80, H₂O 9.60, (auf Anhydrid ber.): C 59.33, H 4.12.

Der Rest der hochschmelzenden Abbausäure, welcher bisher verschlossen gehalten worden war, zeigte ein fast ruhiges Schmelzen bei 245—249°; auch wenn die Capillare mit der Substanz in ein auf 160° vorerwärmtes Bad gebracht und rasch weiter erhitzt wird, kann kein tieferliegender Zersetzungspunkt beobachtet werden.

Ein Misch-Schmelzpunkt von viel synthetischer tiefschmelzender und wenig hochschmelzender Abbausäure (10:1) schien sogar eine kleine Depression zu geben: die tiefschmelzende Säure allein zeigte eine Zersetzung bei 188—189°, während das Gemisch bei 186° unt. Zers. durchgeschmolzen war. Ein Gemisch gleicher Teile schmolz zwischen 238—245° unter geringer Zersetzung. Nach 24 Stdn. war die Umwandlung fast beendet. Die Mischung 10:1 (dieselbe wie oben) schmolz jetzt bei 240—242° fast ruhig durch, das Gemisch 1:1 bei 242—245°. Nach ca. 8 Tagen hatten sich alle tiefschmelzenden Präparate in die hochschmelzende Form umgewandelt: Schmp. 254

bis 255° fast ruhig, auch bei sehr raschem Erhitzen. Die Umwandlung ging also diesmal langsamer vor sich als seinerzeit, aber das Ansprechen auf die Keimung durch die hochschmelzende Form, als das Gefäß mit diesem Präparat einmal geöffnet worden war, ist in die Augen springend.

Ein Misch-Schmelzpunkt des Anhydrids der ehemals tiefschmelzenden synthetischen Säure (Schmp. 250—253° nach Sinterung bei 247°) und dem Anhydrid der hochschmelzenden Abbausäure (Schmp. vollständig gleich) zeigte keine Spur einer Depression.

Es scheint sich also bei diesen beiden dimorphen Formen nicht so sehr um eine tief- und eine hochschmelzende Form, sondern um zwei Substanzen zu handeln, von denen die eine das Krystallwasser leichter, dagegen das Anhydrisierungswasser viel schwerer abgibt als die zweite stabile Form. Erstere zeigt daher erst bei 188—190° in der Capillare stürmische Wasser-Entbindung; die zweite Form gibt beim Erhitzen in der Capillare das Wasser schon bei tieferer Temperatur allmählich ab und zeigt daher den Schmelzpunkt des Anhydrids.

Daß die Methylester, welche durch Behandeln aller in Betracht kommenden Tricarbonsäure-Fractionen mit Diazo-methan dargestellt wurden, denselben Schmelzpunkt (113—114° nach Sintern bei 111°, die schlechtesten Fractionen bei 110—112° nach Sinterung bei 108°) und keine Depression beim Vermischen untereinander zeigten, wurde schon in der Einleitung erwähnt. Dagegen war die Depression sehr deutlich beim Vermischen dieser Ester mit den annähernd gleich hoch schmelzenden isomeren Tricarbonsäure-estern, welche seinerzeit von F. Faltis und K. Zwerina dargestellt worden waren:

a) Mischung mit 3.4-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.6.4'-tricarbonsäure-trimethylester (Schmp. 108—109°): Durchscheinend-werden bei 87°, völliges Durchschmelzen bei 101°. b) Mischung mit 3.4-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.6.3'-tricarbonsäure-trimethylester (Schmp. 111—113°): Durchscheinend-werden bei 93°, klares Durchschmelzen bei 105°.

Die Meta-hemipinsäure wurde durch Oxydation von Papaverin gewonnen; für die kostenlose Überlassung dieses teuren Präparates sei der Fa. E. Merck auch auf diesem Wege herzlichst gedankt.

Nachtrag bei der Korrektur: Wie wir mittlerweile fanden, haben E. Späth und R. Duschinsky²⁰⁾ die 4-Oxy-5-methoxy-phthalsäure bereits auf ähnlichem Wege dargestellt und durch den Schmelzpunkt des Anhydrids charakterisiert.

²⁰⁾ B. 58, 1945 [1925].