

2.4-Dioxy-7.8-dimethoxy-chinolin.

5 g 2-Nitro-3.4-dimethoxy-benzoylmalonester werden in 150 ccm Alkohol unter Zusatz von 25 g Zinn und 50 g konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) gelöst, nach eintägigem Stehen 7 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade gekocht und endlich in einer Schale bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach dem Erkalten wird das Produkt mit Wasser verdünnt, das dabei ausgeschiedene Zinndoppelsalz wird in 100 ccm salzsäure-haltigem Alkohol gelöst und unter Erwärmen mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die vom Zinnsulfid abfiltrierte Lösung hinterläßt beim Verdampfen einen krystallinischen Rückstand, welcher, aus salzsäure-haltigem Alkohol umkrystallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 250° bildet. Eine Mischprobe mit der Verbindung $C_{11}H_{11}O_4N$ aus Skimmianinsäure zeigte keine Depression des Schmelzpunkts.

0.0448 g Sbst.: 0.0974 g CO_2 , 0.0200 g H_2O . — 0.0596 g Sbst.: 3.3 ccm N (24°, 759.4 mm). — 0.0307, 0.0310 g Sbst.: Methyljodid-Äquivalent 13.7, 13.9 ccm $n/_{60}$ - $AgNO_3$.

$C_9H_9O_2N(OCH_3)_2$. Ber. C 59.72, H 4.97, N 6.33, CH_3O 28.1.

Gef. „ 59.30, „ 4.99, „ 6.17, „ 27.7, 27.8.

Nitroso-Derivat: Je 0.5 g 2.4-Dioxy-7.8-dimethoxy-chinolin und Natriumnitrit werden in verd. Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Es entsteht sofort ein roter Niederschlag, welcher, aus Eisessig umkrystallisiert, violettrote Nadeln vom Zers.-Pkt. 248° bildet.

0.0504 g Sbst.: 5.1 ccm N (22.4°, 753.3 mm). — $C_{11}H_{10}O_3N_2$. Ber. N 11.37. Gef. N 11.20.

314. Yasuhiko Asahina und Juntaro Asano: Über die Konstitution von Hydrangenol und Phylodulcin, III. Mitteil.: Synthese des Hydrangenols¹⁾.

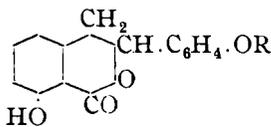
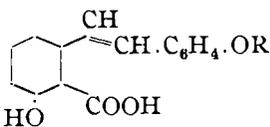
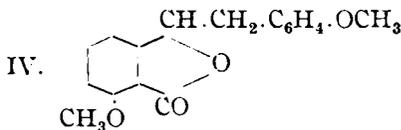
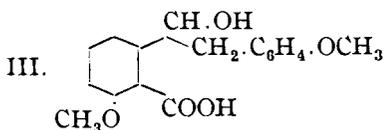
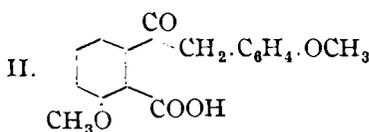
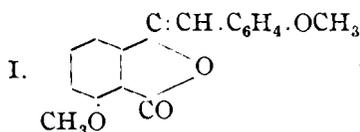
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 19. Juli 1930.)

Erhitzt man nach der Gabrielschen Methode zur Darstellung der Benzal-phthalid-Derivate 3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid mit *p*-Methoxy-phenylessigsäure unter Zusatz von Natriumacetat, so erhält man, wenn auch in sehr schlechter Ausbeute, 7.4'-Dimethoxy-benzal-phthalid (I). Das letztere löst sich in heißer Alkalilauge unter Bildung von Dimethoxy-desoxybenzoin-carbonsäure (II), die sich in alkalischer Lösung leicht zur Dimethoxy-stilbenhydrat-carbonsäure (III) reduzieren läßt. Beim Ansäuern wird aus dieser 7.4'-Dimethoxy-benzyl-phthalid (IV) gefällt, das sich als nicht identisch mit dem Hydrangenoldimethyläther erwies. Wird das Dimethoxy-benzylphthalid in heißer methylalkoholischer Lauge gelöst, die Lösung zur Trockne verdampft, und der Rückstand im Vakuum auf 200° erhitzt, so spaltet es ein Methyl und Wasser ab und geht in eine Verbindung $C_{16}H_{14}O_4$ (3-Oxy-4'-methoxy-stilben-2-carbonsäure) (V) über, die sich als vollkommen identisch mit der Monomethyläther-hydrangeasäure erwies. Erhitzt man nun die letztere trocken kurze Zeit auf 180°, so geht es in Hydrangenol-monomethyläther (8-Oxy-4'-methoxy-3-phenyl-3.4-dihydroisocumarin) (VI) über.

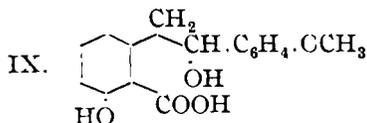
¹⁾ I. Mitteil.: B. 62, 171 [1929]; II. Mitteil.: B. 63, 429 [1930].

Die Entmethylierung von IV, V sowie von VI durch Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren geht nicht glatt vor sich. Man erhält dabei lauter Harz. Wenn man aber jede der Verbindungen IV, V und VI längere Zeit mit Alkali im Vakuum auf 230° erhitzt, dann das Produkt in Wasser löst und ansäuert, so erhält man ein Gemisch von V und Hydrangeasäure (VII). Erhitzt man nun das Produkt vorsichtig auf 180°, so wird es zum Gemisch der entsprechenden Lactone Hydrangenol (VIII) und dessen Monomethyläther umgelagert. Beim Lösen dieses Gemisches in heißer verd. Alkalilösung wird das Hydrangenol in Hydrangeasäure, Hydrangenol-monomethyläther in Methoxy-oxy-stilbenhydrat-carbonsäure (IX) übergeführt. Beim Ansäuern wird aus der Lösung die Hydrangeasäure unverändert abgeschieden, während die Stilbenhydrat-carbonsäure unter Rückbildung von VI lactonisiert und somit soda-unlöslich wird. Die in dieser Weise isolierte Hydrangeasäure lagert sich durch Erhitzen für sich auf 180° leicht in Hydrangenol um.



V. R = CH₃; VII. R = H.

VI. R = CH₃; VIII. R = H.



Bei dieser Synthese mußten zwei erhebliche Schwierigkeiten überwunden werden. Erstens ist die Ausbeute des 7.4'-Dimethoxy-benzalphthalids sehr klein. Wahrscheinlich hat man den Grund darin zu suchen, daß sich dabei auch das 4.4'-Dimethylderivat bildet und die Trennung der beiden isomeren Verbindungen sehr erschwert ist. Zweitens versagt die Entmethylierung der in Frage stehenden Substanzen mittels Halogenwasserstoffsäuren. Dies rührt wohl daher, daß die durch Entmethylierung entstandene *o*-Oxy-carbonsäure leicht Kohlensäure abspaltet. Erst durch vorsichtige Einwirkung von Alkali kommt man zum Ziel.

Beschreibung der Versuche.**3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid.**

Wir fanden es zweckmäßig, die 3-Oxy-phthalsäure nach Bernthsen und Semper²⁾ aus 3-Nitro-phthalsäure darzustellen. Digeriert man 10 g 3-Oxy-phthalsäure in absol. Äther mit 35 g Jodmethyl und 20 g trockenem Silberoxyd, so erhält man 3-Methoxy-phthalsäure-dimethylester in fast quantitativer Ausbeute. Diese Methode hat den Vorzug vor der von Onnertz³⁾, nach welcher man als Ausgangsmaterial 3-Oxy-phthalsäure-anhydrid anzuwenden hat. Durch Verseifen mit Alkalilauge wird der Ester leicht in die freie Säure übergeführt. Man erhitzt nun 4 g 3-Methoxy-phthalsäure mit 8 g Acetylchlorid und 5 g Essigsäure-anhydrid unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbade, bis die Salzsäure-Entwicklung nachgelassen hat. Dann gießt man das Produkt in Wasser und saugt den krystallinischen Niederschlag ab. Das so gewonnene Rohprodukt (3.3 g) schmilzt bei 158° und ist zur weiteren Bearbeitung rein genug. Aus Toluol umkrystallisiert, bildet das Anhydrid farblose Krystalle vom Schmp. 160°.

7.4'-Dimethoxy-benzalphthalid.

Je 3 g 3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid und *p*-Methoxy-phenylessigsäure werden im kleinen Kolben über kleiner Flamme zusammengeschmolzen. Dann setzt man 0.4 g wasser-freies Natriumacetat hinzu und schwenkt um, wobei das Salz klar aufgelöst wird. Aber bald darauf wird das Ganze in einen Krystallbrei umgewandelt, den man noch 7 Stdn. auf 210–220° erhitzt. Nach dem Erkalten löst man das Produkt in Essigester, wäscht die Lösung mit verd. Sodalösung, engt sie nach dem Trocknen mit wasser-freiem Natriumsulfat ein und tröpfelt absol. Alkohol zu, bis eine bleibende Trübung eintritt. Beim Stehen schneiden sich daraus gelbliche Krystalle aus, die man aus heißem Alkohol einer fraktionierten Krystallisation unterwirft. Der darin am schwersten lösliche Anteil bildet gelbliche, lange Nadeln (Ausbeute höchstens 0.07 g!) vom Schmp. 183°. Diese sind in Essigester und Chloroform leicht, in Benzol und Äther schwer löslich. Man krystallisiert sie zweckmäßig aus heißem Alkohol um, worin sie ziemlich schwer löslich sind. In heißer Alkalilauge lösen sie sich mit tief roter Farbe. In der alkohol. Mutterlauge verbleibt noch eine erhebliche Menge krystallinischer Substanz, die sich als ein kompliziertes Gemisch erwies.

0.0489 g Subst.: 0.1292 g CO₂, 0.0204 g H₂O.

C₁₇H₁₄O₄. Ber. C 72.31, H 5.00. Gef. C 72.06, H 4.67.

7.4'-Dimethoxy-benzylphthalid.

1 g Dimethoxy-benzalphthalid wird in 2-proz. methylalkohol. Kalilauge in der Hitze gelöst, die so gewonnene rote Lösung mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und Natrium-amalgam (3% Na) allmählich hinzugefügt, bis die Lösung farblos wird. Dann säuert man die Lösung an und extrahiert die hierbei abgeschiedene ölige Substanz mit Chloroform. Die beim Verdampfen des Chloroforms zurückbleibende Substanz bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose, kurze Prismen vom Schmp. 108°. Ausbeute 0.75 g. In Chloroform und heißem Alkohol ist sie leicht löslich, in Äther, Benzol,

²⁾ B. 19, 167 [1886], 20, 937 [1887].

³⁾ B. 34, 3747 [1901].

Ligroin schwer löslich. In heißer Alkalilauge wird sie aufgelöst und aus dieser Lösung beim Ansäuern unverändert wieder abgeschieden.

0.0538 g Subst.: 0.1413 g CO₂, 0.0278 g H₂O.

C₁₇H₁₆O₄. Ber. C 71.81, H 5.68. Gef. C 71.63, H 5.78.

Einwirkung von Kaliumhydroxyd auf 7.4'-Dimethoxy-benzylphthalid: Monomethyläther-hydrangeasäure.

0.5 g Dimethoxy-benzylphthalid werden in 5 ccm heißer 10-proz. methylalkohol. Kalilauge suspendiert und einige Zeit digeriert, bis sich eine Probe in Wasser klar löste. Dann wird die Lösung zur Trockne verdampft und im Vakuum im Ölbad eine Stunde auf 180–200° erhitzt. Nach dem Erkalten löst man das Produkt in Wasser, säuert die Lösung an, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit heißem Wasser. Beim Umkrystallisieren aus 40-proz. Alkohol bildet die Substanz farblose Blättchen (0.28 g), die in Äther, Alkohol, Chloroform, Essigester, Aceton und in Sodalösung leicht löslich, in Wasser, Benzol und Petroläther unlöslich sind. Die alkohol. Lösung färbt sich durch Eisenchlorid blauviolett. Sie schmelzen unscharf gegen 150°. Diese Eigenschaften stimmen mit denen der Monomethyläther-hydrangeasäure gut überein.

0.0495 g Subst.: 0.1294 g CO₂, 0.0240 g H₂O.

C₁₆H₁₄O₄. Ber. C 71.09, H 5.22. Gef. C 71.29, H 5.43.

Durch Einwirkung eines Überschusses Diazo-methan wird die Substanz in eine Verbindung vom Schmp. 108° übergeführt, die sich als identisch mit dem aus natürlichem Hydrangenol dargestellten Dimethyläther-hydrangeasäure-methylester erwies.

Hydrangenol-monomethyläther (= 8-Oxy-4'-methoxy-3-phenyl-3,4-dihydro-isocumarin).

Erhitzt man die oben geschilderte Monomethyläther-hydrangeasäure (3-Oxy-4'-methoxy-stilben-2-carbonsäure) im Ölbad einige Zeit auf 180° und rührt die Schmelze mit wenig Alkohol um, so erhält man ein krystallinisches Pulver, das beim Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 123° bildet, und eine Mischprobe mit dem natürlichen Hydrangenol-monomethyläther zeigte keine Depression des Schmelzpunkts.

Hydrangeasäure (= 3.4'-Dioxy-stilben-2-carbonsäure).

1 g Monomethyläther-hydrangeasäure wird in 10 ccm 10-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst, die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand unter stetem Evakuieren im Ölbad 20 Stdn. auf 220–230° erhitzt. Dann löst man die Schmelze in Wasser, säuert die gelbe Lösung an und extrahiert den hierbei entstandenen Niederschlag mit Äther. Beim Verdampfen der ätherischen Lösung hinterbleibt ein mit klebriger Substanz vermengter krystallinischer Niederschlag, der hauptsächlich aus völlig entmethyliertem Produkt (Hydrangeasäure) und noch unverändertem Ausgangsmaterial besteht. Man erhitzt nun das Gemisch auf 180°, wobei die beiden in ihre Lactone, Hydrangenol und dessen Methyläther, übergeführt werden. Hierauf löst man das Produkt in Essigester, wäscht die Lösung mit verd. Sodalösung und verdampft. Den Rückstand löst man in warmer

verd. Kalilauge, säuert die noch heiße Lösung an, fügt dazu nach dem Erkalten Soda, bis sie wieder alkalisch reagiert, und dann schüttelt man die Lösung wiederholt mit Äther, wodurch die phenolische Beimengung beseitigt wird. Beim Ansäuern dieser soda-alkalischen Lösung wird die Hydrangeasäure niedergeschlagen, die, wiederholt aus verd. Alkohol umkrystallisiert, hellgelbe Blättchen bildet und alle Eigenschaften der natürlichen Hydrangeasäure aufweist.

0.0499 g Subst.: 0.1280 g CO₂, 0.0206 g H₂O.
C₁₅H₁₂O₄. Ber. C 70.31, H 4.68. Gef. C 69.96, H 4.62.

Hydrangenol (= 8.4'-Dioxy-3-phenyl-3.4-dihydro-isocumarin).

Erhitzt man die oben erhaltene Hydrangeasäure einige Zeit auf 180° und krystallisiert die Schmelze aus Alkohol um, so erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 181°. Eine Mischprobe mit dem Hydrangenol aus Hortensie-Blüte zeigte keine Depression des Schmelzpunkts.

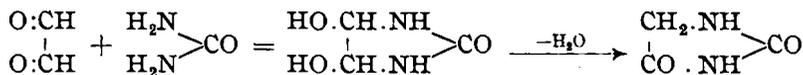
0.0502 g Subst.: 0.1297 g CO₂, 0.0212 g H₂O.
C₁₈H₁₂O₄. Ber. C 70.31, H 4.68. Gef. C 70.47, H 4.73.

315. H. Pauly und Heinr. Sauter: Einwirkung von Glyoxal auf Harnstoff; neue Bildungsweisen des Hydantoin's.

[Aus d. Privatlaboratorium von H. Pauly in Würzburg.]

(Eingegangen am 23. Juli 1930.)

Vor längerer Zeit beobachtete E. von Lippmann¹⁾, daß sich „in dem Saft der bleichen Schößlinge, die bei feuchtwarmem Wetter durch das Auswachsen der Rüben in den Mieten entstehen“, Hydantoin gebildet hatte. Er meinte, dieses Hydantoin „dürfte zweifellos ein Abbauprodukt der Albuminstoffe sein.“ Man kann hierüber auch eine andere Ansicht haben. Ist die Vorstellung von Gustav Klein²⁾ richtig, daß der im Saft der Pflanzen zirkulierende Harnstoff sich mit bei der Kohlensäure-Assimilation bildenden Aldehyden verbindet, und richtet man seinen Blick auf die sauerstoffreicheren unter diesen, so kann das Hydantoin auch aus Glyoxal und Harnstoff entstanden gedacht werden:



Diese, eine genetische Beziehung zwischen einem dem einfachsten Kohlenhydrat nahestehenden Aldehyd und einem Abkömmling des einfachsten Eiweiß-Bausteines bedeutende, bisher unbekannte Reaktion kann in vitro, wie gezeigt werden soll, glatt vollzogen werden. Den möglichen Einwand, Glyoxal sei bisher im Pflanzensaft nicht nachgewiesen worden, klärt gerade die hier zu besprechende Reaktion auf: neben zirkulierendem Harnstoff kann Glyoxal — sofern nicht im Überschuß befindlich — nicht bestehen. Es verbindet sich ohne Mitwirkung von Reagenzien und Wärme in wäßriger Lösung, also auch unter natürlichen Bedingungen,

¹⁾ B. 29, 2652 [1896].

²⁾ „Zur Physiologie des Harnstoffs in den höheren Pflanzen“, Ztschr. Pflanzen-ernährung und Düngung, Abt. A. 12, 390; C. 1929, II 2210.