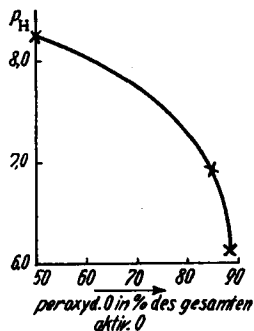


suchs mit ungepuffertter Kaliumjodidlösung sogar nur rund 29% peroxydischen Sauerstoff ergab!

Abbild. 1 gibt die Zahlen der Tafel 1 graphisch wieder. Sie zeigt deutlich, daß schon die geringste Abweichung des p_H der Reaktionslösung vom Neutralpunkt das Ergebnis der Riesenfeld-Probe entscheidend beeinflußt. Das gilt ganz besonders für Abweichungen nach der alkalischen Seite hin! Schwarz und Heinrich geben an, das p_H ihrer Jodkaliumlösung auf ~ 7.5 bis 8 gehalten zu haben; das sollte bei der Beurteilung ihrer Versuchsergebnisse nicht unberücksichtigt bleiben. Vor allem verliert auch die von A. Rosenheim mit Hilfe ungepuffertter Kaliumjodidlösung getroffene Feststellung, daß in den Alkali-tetraperoxy (1:1) wolframaten, z. B. in dem Salz $K_2[WO_8] \times 0.5H_2O$, „nur eines von den vorhandenen 4 Atomen des aktiven Sauerstoffs wirklich peroxydisch gebunden“ sei, unter diesen Umständen jede Bedeutung.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Riesenfeld-Probe bei optimaler $[H^+]$, wenn ihr Ergebnis vorsichtig ausgewertet wird, die Schlußfolgerung Kellners bestätigt, daß der gesamte aktive Sauerstoff des Kalium-tetraperoxy (1:2) wolframats wahrhaft peroxydisch gebunden ist.

Im übrigen aber scheint die Reaktion von Riesenfeld nicht besonders geeignet, zur Prüfung der Bindungsart des aktiven Sauerstoffs von Wasserstoffperoxydverbindungen als entscheidende Methode benutzt zu werden, da schon geringe, praktisch unvermeidliche Änderungen der $[H^+]$ in der Reaktionslösung das Versuchsergebnis vollkommen einstellen können. Die Brauchbarkeit der Riesenfeld-Reaktion erscheint dadurch stark eingeschränkt.



Abbild. 1. Der Einfluß der $[H^+]$ auf das Ergebnis der „Riesenfeld-Probe“.

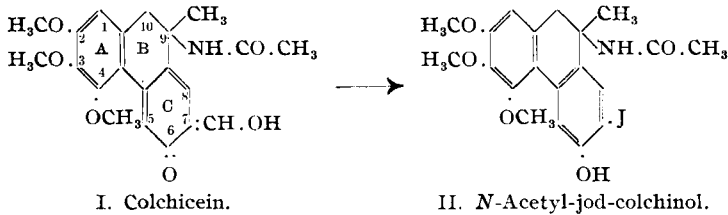
145. Rudolf Grewe: Über die Jod-methoxy-phthalsäure aus Colchicin.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitätslaborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 10. März 1938.)

Im Jahre 1914 hat Windaus¹⁾ einen aufschlußreichen Abbau des Colchicins durchgeführt. Er ging aus vom Colchicin, das durch milde Verseifung unter Abspaltung von Methylalkohol aus dem Colchicin hervorgeht. Bei der Behandlung des Colchiceins $C_{21}H_{23}O_6N$ mit Jod in alkalischer Lösung wird ein CHO-Rest durch ein Atom Jod ersetzt, und es entsteht in glatter Reaktion eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{20}H_{22}O_5NJ$, das *N*-Acetyl-jodcolchinol. Dieses gibt die Eisenchloridreaktion des Colchiceins nicht mehr, auch enthält es im Gegensatz zum Colchicein eine phenolische Hydroxylgruppe, die mit Dimethylsulfat und Alkali leicht veräthert werden

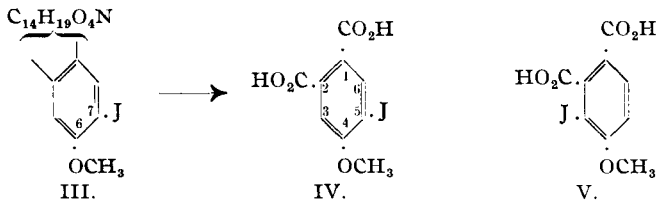
¹⁾ Sitz.-Ber. Heidelberg. Akad. Wiss. 1914, 18. Abhandl., S. 7.

kann. Dieser überraschenden Abbaureaktion hat Windaus²⁾ folgende einfache Deutung gegeben:



Die Anordnung der Substituenten an den Ringen A und B bleibt unverändert; sie kann auf Grund anderer Abbauersuche am Colchicin als gesichert gelten. Allein am Ring C, dessen Formulierung nach I noch nicht in allen Punkten gesichert ist, finden Veränderungen unter dem Einfluß des Hypojodids statt. Aus diesem Grunde ist die nähere Kenntnis des halogenhaltigen Bezirks des Abbauproduktes II von besonderem Wert. Seine Entstehung ist leicht verständlich, wenn man primär eine Umlagerung des Colchiceins I unter gleichzeitiger Aromatisierung des Ringes C in die isomere *o*-Oxyaldehyd-Form annimmt. Letztere vermag in Analogie zum Verhalten aromatischer Oxyaldehyde den Aldehyd-Rest gegen Jod auszutauschen.

Der halogenhaltige Ring des *N*-Acetyl-jodcolchinols (II) ist nun im Gegensatz zum Ring C des Colchiceins (I) infolge seiner aromatischen Natur soweit stabilisiert, daß er bei der nun folgenden energischen Oxydation seines Methyläthers erhalten bleibt, während der übrige Teil des Moleküls zerstört wird. Durch den oxydativen Abbau des *N*-Acetyl-jodcolchinolmethyläthers (III) gewann Windaus³⁾ eine Dicarbonsäure $C_9H_7O_5J$, die bei der weiteren Behandlung mit Zinkstaub und Alkali 4-Methoxy-phthalsäure lieferte. Unter Zugrundelegung der oben angegebenen Formeln wäre



also die halogenhaltige Abbausäure als 5-Jod-4-methoxy-phthalsäure (IV) anzusprechen, doch ist der Beweis für die 5-Stellung des Jodatoms auf experimentellem Wege bisher nicht erbracht. Für das Oxydationsprodukt ist ebensogut eine zweite Formulierung V denkbar, denn man weiß nur, daß die Methoxygruppe am C-Atom 4 fixiert ist, und daß wahrscheinlich das Halogen benachbart steht.

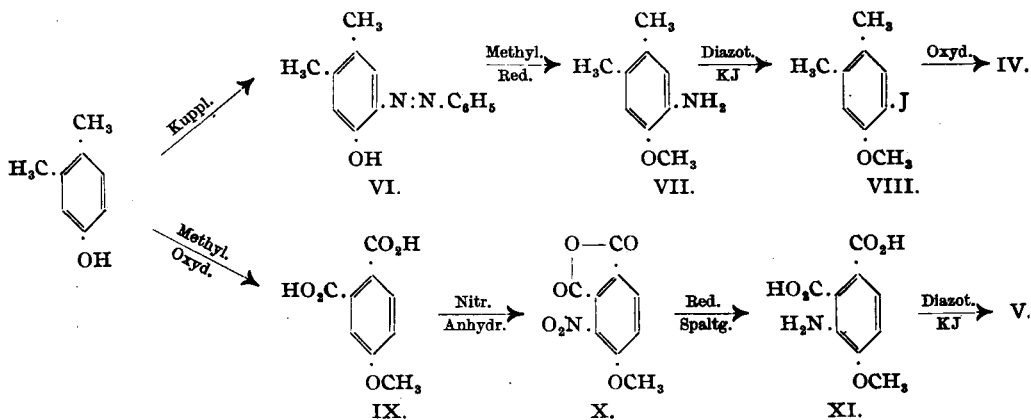
Die Entscheidung zwischen den beiden möglichen Formulierungen IV und V ist seit der Darstellung der natürlichen Jodmethoxyphthalsäure vor mehr als 17 Jahren nicht gefallen. Wenn auch aus der Konstitution dieses Abbauproduktes keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Aufbau des Colchicins

²⁾ A. 439, 59 [1924].

³⁾ Sitz.-Ber. Heidelberg. Akad. Wiss. 1919, 16. Abhandl., S. 3.

gezogen werden können, so geht doch aus der oben angegebenen Reaktionsfolge hervor, daß die Stellung des Jodatoms für die Beurteilung mancher Konstitutionsfragen von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die endgültige Identifizierung der natürlichen Jod-methoxy-phthalsäure erscheint heute um so wünschenswerter, als es bisher nicht ein zweites Mal gelungen ist, auf einem anderen Abbauwege als dem beschriebenen ein einfaches Spaltstück aus dem Colchicin darzustellen, das unmittelbar aus dem Ring C des Moleküls hervorgeht.

Aus diesem Grunde habe ich die synthetische Darstellung der beiden isomeren Säuren IV und V in Angriff genommen, die in beiden Fällen, ausgehend vom *asymm. o*-Xylenol, ohne Schwierigkeit gelingt. Sie sei durch folgende Formelreihe wiedergegeben:



Die vergleichende Untersuchung der synthetischen Säuren IV und V hat ergeben, daß die erstere, nämlich die 5-Jod-4-methoxy-phthalsäure (IV) mit der natürlichen Jodmethoxy-phthalsäure aus dem Colchicin identisch ist⁴⁾. Damit ist der endgültige Nachweis erbracht, daß im *N*-Acetyl-jodcolchinol-methyläther (III) das phenolische Hydroxyl und das Jodatome die Plätze 6 und 7 des Phenanthren-Ringsystems einnehmen, doch ist außer der oben angegebenen Formulierung III noch eine zweite denkbar, in der die Substituenten OH und J miteinander vertauscht sind; eine solche Verbindung würde beim oxydativen Abbau ebenfalls 5-Jod-4-methoxy-phthalsäure liefern. Abgesehen von dieser noch ungeklärten Frage kann es nunmehr als erwiesen gelten, daß die seinerzeit von Windaus für die jodhaltigen Abbauprodukte des Colchicins vorgeschlagenen Formelbilder zutreffend sind.

Beschreibung der Versuche.

4-Methoxy-phthalsäure (IX) hat neuerdings A. Girardet⁵⁾, auf den Arbeiten von O. Miller⁶⁾ und A. v. Baeyer⁷⁾ fußend, in größeren Mengen zugänglich gemacht, doch ist der Weg über die 4-Nitro-phthalsäure recht um-

⁴⁾ Meine vor einiger Zeit geäußerte gegenteilige Vermutung, die inzwischen K. Bursian in seine Veröffentlichung aufgenommen hat (B. 71, 245 [1938]), ist hiermit richtiggestellt.

⁵⁾ Helv. chim. Acta 14, 511 [1931].

⁶⁾ A. 208, 223 [1881].

⁷⁾ B. 10, 1079 [1877].

ständig und zeitraubend. Schon früher hat jedoch J. Moschner⁸⁾ gezeigt, daß die 4-Methoxy-phthalsäure auch durch Oxydation aus *asymm.* *o*-Xylenol entsteht. Diese Reaktion läßt sich in einfacher Weise zu einer präparativen Darstellung der gesuchten Säure ausgestalten, zumal das Ausgangsmaterial leicht zugänglich ist.

Man suspendiert 20 g *asymm.* *o*-Xylenol-methyläther⁸⁾ in 50 ccm 10-proz. Natronlauge und läßt auf dem Dampfbade eine Lösung von 130 g KMnO_4 in 2 l Wasser innerhalb von 5 Stdn. unter heftigem Rühren zutropfen. Nach weiterem 2-stdg. Erhitzen filtriert man vom Mangandioxydhydrat ab, säuert an (meist scheidet sich dabei etwas Methoxy-toluylsäure ab, die nachträglich leicht zur Phthalsäure oxydiert werden kann), engt auf dem Wasserbade stark ein und extrahiert mit Äther. Die nach dem Abdampfen des getrockneten Äthers hinterbleibende Säure wird durch Erwärmen mit Acetylchlorid in das Anhydrid übergeführt und dieses durch Umkrystallisieren aus Eisessig gereinigt (Schmp. 95°). Beim Erhitzen des Anhydrids mit wenig Wasser bildet sich die Säure zurück. Ausb. etwa 60% d. Th. an reiner 4-Methoxy-phthalsäure.

3-Nitro-4-methoxy-phthalsäure-anhydrid (X) erhielten J. C. Cain und J. L. Simonsen⁹⁾ durch Nitrierung der 4-Methoxy-phthalsäure. Deren Vorschrift ist insofern zu ergänzen, als durch Verschärfung der Nitrierungsbedingungen die Ausbeute wesentlich gesteigert wird. Am besten erhitzt man das Gemisch 2 Stdn. auf dem Wasserbade und zuletzt noch kurze Zeit auf dem Drahtnetz. Das Reaktionsprodukt wurde nach Reinigung über den Monomethyl-ester in das Anhydrid, Schmp. 138° (aus Benzol), übergeführt.

3-Amino-4-methoxy-phthalsäure (XI): Die Reduktion vicinaler Nitrophthalsäuren ist verschiedentlich beschrieben worden, doch ließ sich keine der Methoden zur Reduktion der 3-Nitro-4-methoxy-phthalsäure verwenden, da sich das Reaktionsgemisch leicht zersetzt. Man kommt jedoch leicht zum Ziele, wenn man das Säureanhydrid katalytisch reduziert: 2 g 3-Nitro-4-methoxy-phthalsäure-anhydrid werden in 100 ccm Eisessig mit 100 mg Palladium-Mohr in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 30 Min. ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert die gelbliche Lösung vom Katalysator ab, engt im Vak. auf ein kleines Volumen ein und krystallisiert das ausgefallene Reaktionsprodukt einmal aus Eisessig um: gelbe Nadeln, Schmp. 182°, Ausb. 70% d. Th.

5.384 mg Stbst.: 11.065 mg CO_2 , 1.760 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 55.96, H 3.63. Gef. C 56.08, H 3.66.

Die Aufspaltung des Anhydridringes gelingt leicht durch kurzes Erwärmen mit 1-n. Natronlauge. Nach Zugabe der äquivalenten Menge 1-n. Salzsäure unter Kühlung krystallisiert die freie Säure in feinen Nadeln aus, Schmp. 152° (Zers.).

3-Jod-4-methoxy-phthalsäure (V): 2 g 3-Amino-4-methoxy-phthalsäure werden wie üblich bei niedriger Temperatur diazotiert. Nach Zugabe einer wäßrigen Jodkalium-Lösung und einer Spur Kupferbronze setzt schon bei gelinder Erwärmung heftige Stickstoffentwicklung ein, die durch 10 Min. langes Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt wird. Man filtriert noch heiß ab, worauf die gesuchte Säure beim Erkalten des Filtrates auskrystallisiert. Ausb. 2 g. Nach 2-maligem Umkrystallisieren

⁸⁾ B. 33, 743 [1900].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 105, 162 [1914].

aus Wasser erhält man schwach gelbe, derbe Nadeln, die bei 216° (Zers.) schmelzen. Das Anhydrid der Säure bildet verfilzte Nadeln (aus Benzol), Schmp. 206°.

4.782 mg Sbst.: 5.925 mg CO₂, 0.950 mg H₂O. — 14.871 mg Sbst.: 10.795 mg AgJ.
C₉H₇O₅J. Ber. C 33.55, H 2.19, J 39.44. Gef. C 33.79, H 2.22, J 39.24.

Die natürliche Jod-methoxy-phthalsäure aus Colchicin schmilzt bei 205° (Zers.), deren Anhydrid bei 167—168°. Die Mischschmelzpunkte mit der synthetisch bereiteten Säure bzw. mit dem Anhydrid zeigen starke Depression.

Methylierung des Benzol-azo-*asymm.* o-xylenols (VI): 10 g der Azoverbindung¹⁰⁾ wurden in einem Gemisch aus 150 ccm 30-proz. Kalilauge und 75 ccm Alkohol gelöst und in der Siedehitze unter kräftigem Turbinieren insgesamt 40 ccm Dimethylsulfat zutropfen gelassen. Das ölige Reaktionsprodukt krystallisierte beim Reiben mit einigen Tropfen Alkohol. Es wurde durch Umkrystallisieren aus wäßr. Pyridin gereinigt. Gelbe, verfilzte Nadeln, Schmp. 67°.

3.040 mg Sbst.: 2.890 mg AgJ.

C₁₅H₁₆ON₂. Ber. OCH₃ 12.9. Gef. OCH₃ 12.6.

5-Amino-4-methoxy-o-xylol (VII): In eine Lösung von 10 g des Methyläthers (Schmp. 67°) in 100 ccm Alkohol wurde in der Siedehitze eine frisch bereitete Lösung von 20 g Hyposulfit in 100 ccm Wasser eingetropft. Sobald die Mischung entfärbt war, wurde der Alkohol zum größten Teil abgedampft, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbliebene Rückstand wurde im Vak. der Wasserstrahlpumpe destilliert. Die Hauptmenge vom Sdp.₁₅ 136° erstarrte in der Vorlage. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol schmilzt die reine Aminoverbindung bei 91°.

4.792 mg Sbst.: 12.585 mg CO₂, 3.370 mg H₂O. — 3.363 mg Sbst.: 0.273 ccm N₂ (21.5°, 760 mm). — 3.921 mg Sbst.: 6.030 mg AgJ.

C₉H₁₃ON. Ber. C 71.52, H 8.61, N 9.27, OCH₃ 20.53.

Gef. „ 71.68, „ 8.56, „ 9.41, „ 20.32.

5-Jod-4-methoxy-phthalsäure (IV): Durch Diazotierung der Aminoverbindung, Schmp. 91°, und Verkochen des Reaktionsproduktes nach Zusatz von Jodkalium erhält man ohne weiteres die entsprechende Jodverbindung, die in Äther aufgenommen und dann im Vak. destilliert wird: Sdp.₁₅ 147°. Das Destillat erstarrt bei längerem Stehenlassen zu derben Blöcken, die bei 37° schmelzen. Sie werden mit wäßriger alkalischer Permanganat-Lösung in der oben beschriebenen Weise oxydiert. Nach dem Abfiltrieren des Mangandioxydhydrats und Ansäuern des Filtrates krystallisiert die 5-Jod-4-methoxy-phthalsäure in Form farbloser Nadeln aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 204° (Zers.) schmelzen.

4.827 mg Sbst.: 5.905 mg CO₂, 0.940 mg H₂O. — 11.635 mg Sbst.: 8.450 mg AgJ.

C₉H₇O₅J. Ber. C 33.55, H 2.19, J 39.44. Gef. C 33.36, H 2.17, J 39.24.

Das durch Erwärmen mit Acetylchlorid bereitete Anhydrid wird aus Eisessig oder Benzol umkrystallisiert; es schmilzt scharf bei 168°. Durch Vermischen mit natürlichem Jod-methoxy-phthalsäure-anhydrid aus Colchicin (Schmp. 167—168°) wird der Schmelzpunkt nicht erniedrigt. Auch der Zersetzungspunkt der freien Säuren wird beim Mischen nicht geändert (Schmp. 204° unt. Zers.).

¹⁰⁾ K. Auwers, A. 365, 291 [1909].