

## 198. «Substanz Z»

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe

100. Mitteilung<sup>1)</sup>

von J. v. EUW, R. NEHER, T. REICHSTEIN, S. A. S. TAIT, J. F. TAIT und A. WETTSTEIN

(20. VII. 59)

Bei der Isolierung von Aldosteron aus Nebennieren<sup>2)</sup>-Extrakten erhielten wir als Nebenprodukt einen weiteren Stoff, der zunächst als «Subst. Z» (= Präp. Nr. 857) bezeichnet wurde<sup>3)</sup>. Er liess sich auch in vielen käuflichen NN-Extrakten nachweisen. Zum Nachweis sind das in Tab. 1 angegebene Verhalten im Papierchromatogramm und die vermerkten Farbreaktionen geeignet. Wie daraus ersichtlich, zeigt Z grosse Ähnlichkeit mit der kürzlich beschriebenen Substanz Y, was durch teilweise ähnlichen Bau bedingt ist. Obwohl Z in den zwei BUSH-Systemen (vgl. Tab. 1) kaum von Aldosteron trennbar ist, gelang die präparative Trennung auf der Verteilungssäule<sup>4)</sup> sowohl von Aldosteron wie von Cortison relativ glatt.

Die ersten Kristalle von Subst. Z (1,5 mg von Smp. 158° = Präp. Nr. 857) erhielten wir bei der Verteilungschromatographie des Extraktes NN II<sup>4a)</sup> (aus den Fr. 43–46)<sup>5)</sup>. Weitere Mengen wurden aus anderen Konzentraten erhalten<sup>6)</sup>. Für die rasche Anreicherung und Isolierung erwiesen sich insbesondere drei Eigenschaften als besonders nützlich. 1. Subst. Z reagiert mit Reagens T von GIRARD & SANDULESCO<sup>7)</sup> auch ohne Zusatz von Essigsäure nahezu quantitativ und lässt sich aus dem Betainhydrazon leicht wieder freisetzen. 2. Sie zeigt deutlich saure Eigenschaften (pK = ca. 8) und kann der Äther-Chloroform-Lösung bereits durch wiederholtes Ausschütteln mit wässriger KHCO<sub>3</sub>-Lösung entzogen werden<sup>8)</sup>. 3. Subst. Z lässt sich bei 0,01 Torr bereits bei ca. 100° unzersetzt sublimieren. Unter Ausnützung

<sup>1)</sup> a) 98. Mitteilung: J. v. EUW, C. MEYSTRE, R. NEHER, T. REICHSTEIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **41**, 1516 (1958); b) 99. Mitteilung: W. NAGATA, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1399 (1959).

<sup>2)</sup> Im folgenden teilweise abgekürzt als NN.

<sup>3)</sup> Vgl. J. v. EUW, T. REICHSTEIN, R. NEHER, A. WETTSTEIN, J. F. TAIT & S. A. S. TAIT, *Nature*, im Druck, und frühere Literatur daselbst.

<sup>4)</sup> S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1163 (1954).

<sup>4a)</sup> Es handelt sich um einen Extrakt aus 482 kg gefrorener Rinder-Nebennieren, der (im Juni 1952) nach dem Verfahren von G. F. CARLAND & M. H. KUIZENGA, *J. biol. Chemistry* **116**, 57 (1936), hergestellt worden war, aber wie früher<sup>4)</sup> wieder ohne die letzte Reinigung mit Wasser. Er enthielt ca. 100 g Trockenrückstand. Wir danken der N. V. ORGANON, Oss, Holland, für dieses Material. Die Trennung (1952 durchgeführt) geschah genau gleich wie beim Extrakt NN III<sup>4)</sup> (vgl. daselbst bes. Tab. 4, Seite 1185–1187). Sie wurde bereits im Juni 1952 durchgeführt, aber nicht beschrieben.

<sup>5)</sup> Die Fraktionen entsprechen genau den Fr. NN III/53–65 (vgl. Tab. 4 und 5 auf Seite 1186 und 1188 der genannten Mitteilung<sup>4)</sup>).

<sup>6)</sup> Im Exp. Teil wird nur noch die Isolierung aus den Fr. NN III/53–65 (vgl. Tab. 4 und 5 der früheren Mitteilung<sup>4)</sup>) beschrieben.

<sup>7)</sup> A. GIRARD & G. SANDULESCO, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

<sup>8)</sup> Subst. Y wird erst mit Sodalösung völlig ausgezogen.

dieser Eigenschaften liess sich leicht genügend Z isolieren, um die Konstitution abzuklären.

Tabelle 1. Charakterisierung von Subst. Z (XIII) im Papierchromatogramm<sup>9)</sup> und Vergleich mit den Substanzen Y und Iso-Z (XXVIII)

R <sub>Cortisol</sub> -Werte <sup>9)</sup>						
Substanz	Fmd/Chf <sup>10)</sup>	Pgl/To <sup>10)</sup>	BUSH C <sup>11)</sup>	BUSH B 5 <sup>11)</sup>	E <sub>2</sub> B <sup>12)</sup>	
Z . . . . .	1,04	5,17	0,94	1,30	0,57	
Iso-Z . . . .	0,92	3,21	0,65	0,80	0,43	
Y . . . . .	1,37	3,45	0,80	1,05	0,46	
Cortison . .	2,39	2,51	1,60	1,91	1,32	
Aldosteron .	2,27	2,59	1,03	1,52	0,73	
Fluoreszenz						
Substanz	UV	RV	NaOH <sup>11)</sup>	FP <sup>13)</sup>	SbCl <sub>3</sub> <sup>13)</sup>	FeCl <sub>3</sub> + K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> <sup>14)</sup>
Z . . . . .	+	+	hellblau	hellblau	blau	+
Iso-Z . . . .	+	+	hellblau	violett	hellblau	+
Y . . . . .	+	+	blau	dunkel	blaugrün	+
Cortison . .	+	+	gelb	blau	—	—
Aldosteron	+	+	gelb	—	—	—

Subst. Z besitzt die Formel XIII und ist demnach identisch mit dem von LEVY & ROBINSON<sup>15)</sup> beschriebenen  $\omega$ -Hydroxy-acetovanillon (XIII)<sup>16)</sup>. Dazu passt die Analyse (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> mit einer Methoxylgruppe), das UV.- (Fig. 1) und das IR.-Spektrum (Fig. 2). Der Stoff war auch optisch inaktiv. Die Konstitution wurde zuerst durch Abbau mit NaJO<sub>4</sub> ermittelt. Wir erhielten dabei in mässiger Ausbeute<sup>18)</sup> krist. Va-

<sup>9)</sup> Ausführung wie früher<sup>4)</sup> beschrieben. Es bedeuten: R<sub>Cortisol</sub>-Werte = Verhältnis der Laufstrecke des betreffenden Stoffes zu derjenigen von Cortisol. Fmd/Chf = Formamid/Chloroform<sup>10)</sup>; Pgl/To = Propylenglycol/Toluol<sup>10)</sup>; BUSH C<sup>11)</sup>, BUSH B 5<sup>11)</sup> und E<sub>2</sub>B<sup>12)</sup> sind die in der angegebenen Lit. beschriebenen Systeme. UV. = heller Fleck in UV.-Photokopie<sup>4)</sup>; RV. = Reduktionsvermögen gegenüber Blautetrazolium<sup>4)</sup>; NaOH = Fluoreszenz im UV. nach Spritzen mit NaOH-haltiger Blautetrazolium-Lösung und Trocknung bei 80°<sup>11)</sup>; FP = Fluoreszenz nach Sprühen mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> und Trocknung bei 80°<sup>13)</sup>; SbCl<sub>3</sub>-Reaktion<sup>13)</sup> sowie Nachweis der Phenole mit FeCl<sub>3</sub> + K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>-Reagens<sup>14)</sup> nach Lit.-Angaben.

<sup>10)</sup> A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, *Science* **111**, 6 (1950); R. B. BURTON, A. ZAFFARONI & E. H. KEUTMANN, *J. biol. Chemistry* **188**, 763 (1951).

<sup>11)</sup> I. E. BUSH, *Biochem. J.* **50**, 370 (1952).

<sup>12)</sup> W. R. EBERLEIN & A. M. BONGIOVANNI, *Arch. Biochemistry & Biophysics* **59**, 90 (1955).

<sup>13)</sup> R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **34**, 2278 (1951).

<sup>14)</sup> D. H. R. BARTON, *Nature* **170**, 249 (1952); vgl. J. B. CONANT in W. WATERS, *Chemistry of free Radicals*, p. 52 (Oxford 1948), sowie V. FRANZEN, *Chem. Ber.* **88**, 1697 (1955).

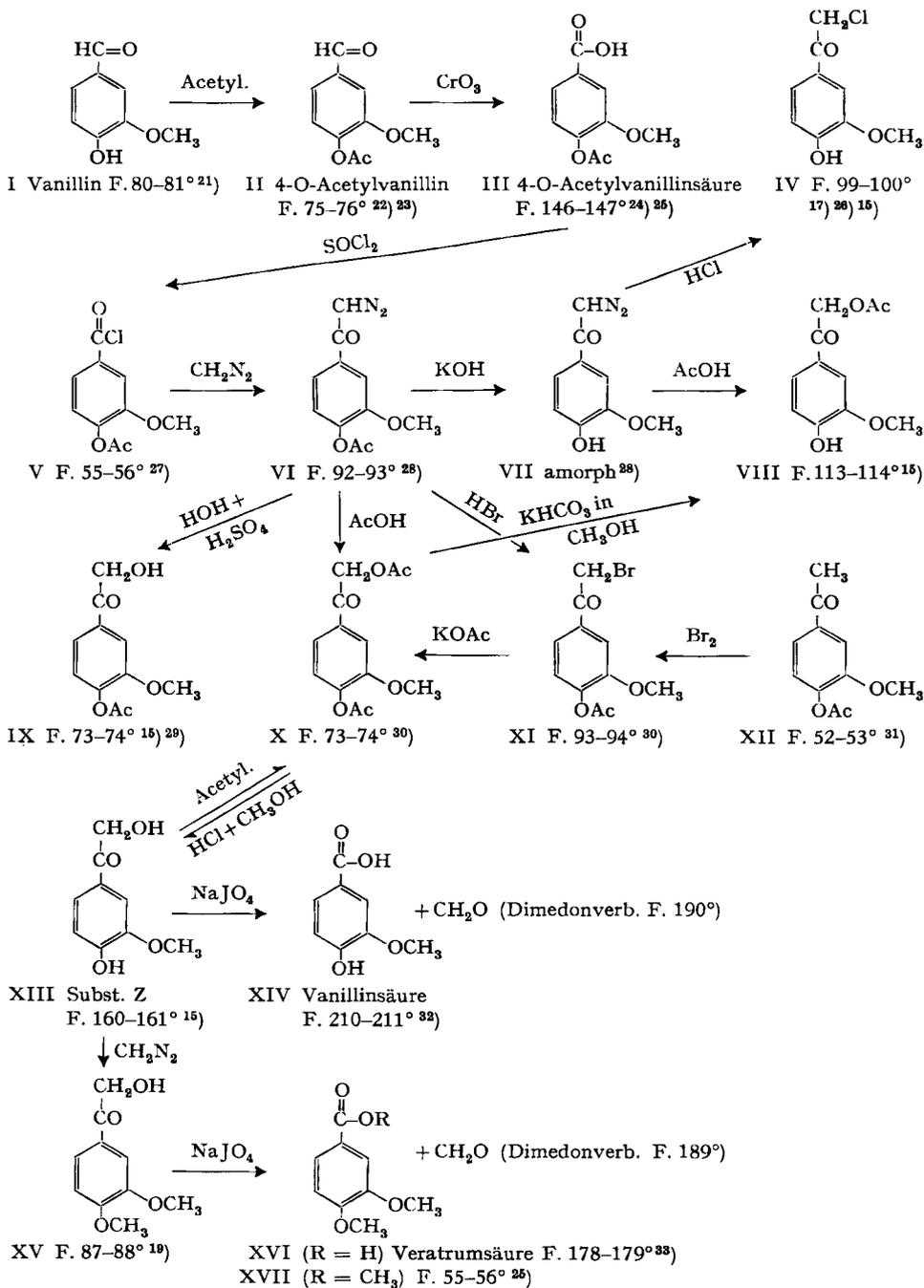
<sup>15)</sup> L. F. LEVY & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* **1931**, 2715.

<sup>16)</sup> PRATT & ROBINSON<sup>17)</sup> erwähnten ein Präparat als unkrystallisierbares Öl, dem dieselbe Formel zugeschrieben wird. Es könnte sich um rohes  $\omega$ -Hydroxy-acetoveratron (XV) oder einen anderen, relativ schwer kristallisierbaren Stoff gehandelt haben.

<sup>17)</sup> D. D. PRATT & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* **123**, 745 (1923).

<sup>18)</sup> Phenole dieser Art werden von NaJO<sub>4</sub> teilweise weiter angegriffen.

Synthese von Subst. Z (XIII)<sup>20</sup> \*)



\*) Anmerkungen siehe Seite 1820.

nillinsäure (XIV) und Formaldehyd (identifiziert als Dimedonverbindung). Ferner wurde bei Einwirkung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  das ebenfalls bekannte krist.  $\omega$ -Hydroxy-3,4-dimethoxy-acetophenon (XV)<sup>19)</sup> erhalten, das nach Mischprobe mit synthetischem Material identisch war und ausserdem beim Abbau mit  $\text{NaJO}_4$  in guter Ausbeute die krist. Veratrumsäure (XVI, weiter charakterisiert durch den krist. Methylester XVII) und Formaldehyd, wieder als krist. Dimedonverbindung isoliert, lieferte. Durch Acetylierung von Z entstand das bekannte krist.  $\omega$ ,4-Diacetoxy-3-methoxy-acetophenon (X)<sup>30)</sup>. Wir haben Subst. Z ferner auch noch mit Hilfe der Diazoketon-Me-

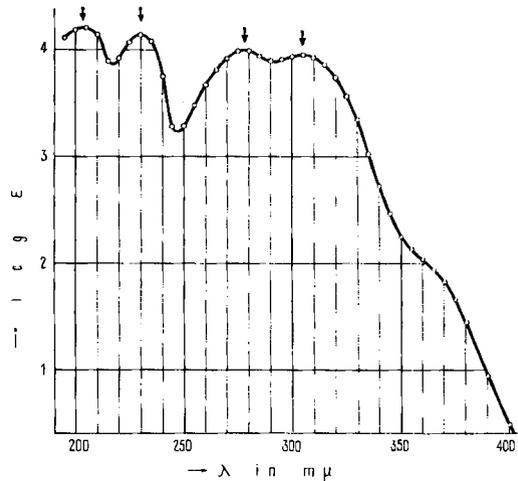


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>24)</sup>

Kurve 857 (Z) = XIII. Maxima bei 203,5  $\text{m}\mu$  (4,22); 230  $\text{m}\mu$  (4,15); 278  $\text{m}\mu$  (4,00) und 305  $\text{m}\mu$  (3,96) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4 = 182,17$

Die Kurve von Iso-Z (XXVIII) wurde bereits früher publiziert<sup>1a)</sup>. Sie zeigte Maxima bei 208  $\text{m}\mu$  (4,08); 230  $\text{m}\mu$  (4,21); 274  $\text{m}\mu$  (3,99) und 308  $\text{m}\mu$  (3,82) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4 = 182,17$

<sup>19)</sup> A. KAUFMANN & H. MÜLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. **51**, 123 (1918).

<sup>20)</sup> In dieser und in den nächsten Formelseiten sind die von uns auf dem KOFLER-Block bestimmten Smp. (vgl. Exp. Teil) eingesetzt. Sie stimmen bei bekannten Stoffen in der Regel gut mit den Werten der Lit. überein.

<sup>21)</sup> M. BAMBERGER, Mh. Chem. **12**, 441, bes. 461 (1891).

<sup>22)</sup> F. TIEMANN & N. NAGAI, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 646 (1878).

<sup>23)</sup> R. PSCHORR & C. SUMULEANU, Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, 3405 (1899).

<sup>24)</sup> F. TIEMANN & N. NAGAI, Ber. deutsch. chem. Ges. **8**, 140 (1875).

<sup>25)</sup> K. U. MATSUMOTO, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 122, bes. 130 (1878).

<sup>26)</sup> S. KOBAYASHI, Scient. Pap. Inst. phys. chem. Res. **6**, 149 (1927); Chem. Zbl. **1928**, I, 1028.

<sup>27)</sup> K. W. ROSENMUND & F. ZETZSCHE, Ber. deutsch. chem. Ges. **56**, 1481 (1923).

<sup>28)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

<sup>29)</sup> LEVY & ROBINSON<sup>15)</sup> fanden Smp. 88-90°.

<sup>30)</sup> T. J. NOLAN, D. D. PRATT & R. ROBINSON, J. chem. Soc. **1926**, 1968.

<sup>31)</sup> E. NEITZEL, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 2863 (bes. 2865) (1891); H. FINNEMORE, J. chem. Soc. **93**, 1513 (bes. 1515) (1908).

<sup>32)</sup> F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **9**, 409 (bes. 414) (1876).

<sup>33)</sup> C. GRAEBE & E. BORGMANN, Liebigs Ann. Chem. **158**, 232 (1871).

<sup>34)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER in einem Unicam SP-500-Quarz-Spektrophotometer mit Sekundär-Elektronen-Vervielfacher 1 P 28. In Klammern log  $\epsilon$ -Werte.

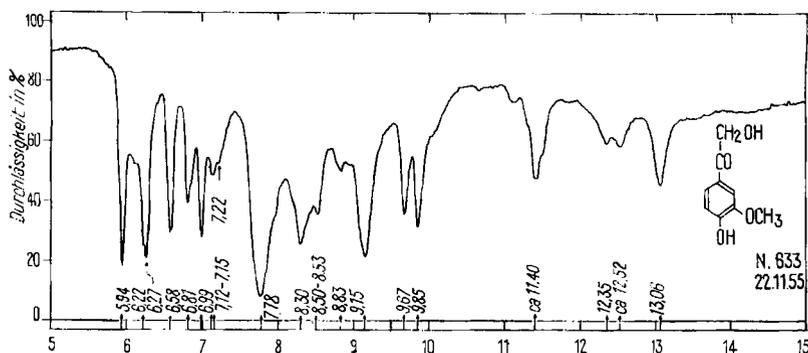


Fig. 2. IR-Absorptionsspektrum von Subst. Z (Präp. Nr. 857 aus NN-Extr.)  
0,45 mg in 252 mg KBr<sup>36)</sup>

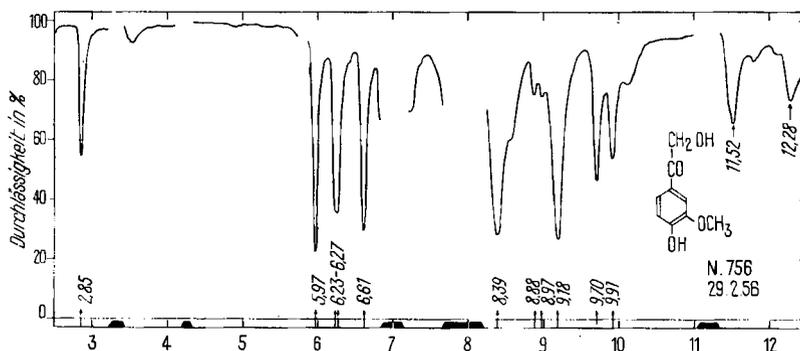


Fig. 3. IR-Absorptionsspektrum von Subst. Z (XIII), Präp. Nr. 980 (synthet.)  
gesättigte Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Schichtdicke 0,584 mm (Mikrozelle)<sup>36)</sup>

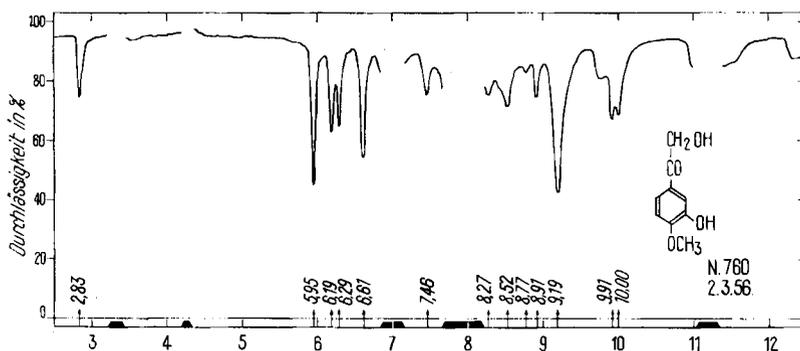
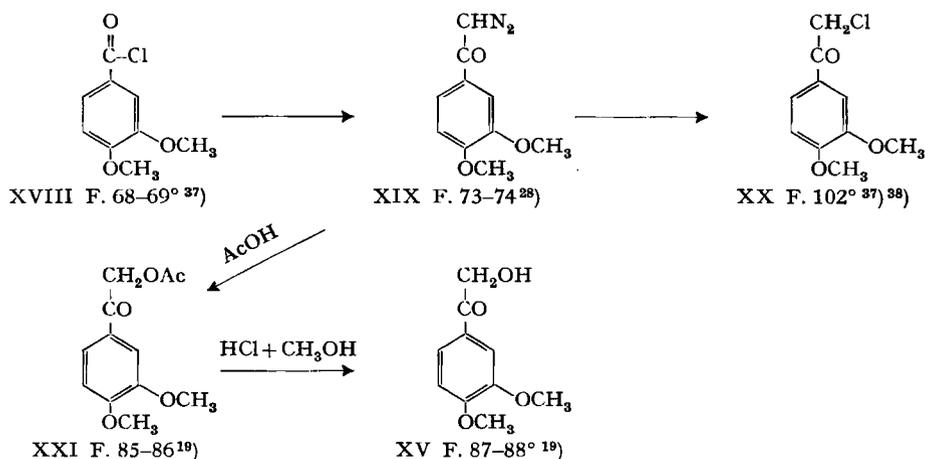


Fig. 4. IR-Absorptionsspektrum von Subst. Iso-Z (XXVIII, Präp. Nr. 986)  
gesättigte Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Schichtdicke 0,504 mm<sup>36)</sup>

<sup>36)</sup> Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER mit einem PERKIN-ELMER double beam IR-Spektrophotometer Modell 21 und NaCl-Prisma.

thode<sup>36</sup>) entsprechend dem Formelschema aus Vanillin (I) über die Stufen II, III, V, VI und X synthetisiert. Bei dieser Gelegenheit wurden auch die zwei isomeren Mono-O-acetyl-Derivate VIII und IX neu hergestellt. Von diesen zeigte das letztere einen merklich tieferen Smp. als in der Literatur<sup>15) 29)</sup>; vielleicht handelt es sich um Kristallisomerie. Die Acetylierung des Vanillins gelingt gut nach PSCHORR<sup>23)</sup>, während mit überschüssigem Acetanhydrid z. B. in Pyridin das Tri-O-acetyl-Derivat entsteht. Die Oxydation von II zur Säure III mit  $\text{CrO}_3$  verläuft auffallend träg und gibt nur bei Verwendung von grossem  $\text{CrO}_3$ -Überschuss und langer Einwirkung gute Ausbeuten. Zu den folgenden Stufen ist nichts besonderes zu bemerken. Die Verseifung des Di-O-acetyl-Derivats X zu XIII gelang sehr gut mit  $\text{HCl}$  in Methanol. Es ist bemerkenswert, dass die partielle Verseifung von X mit  $\text{KHCO}_3$  in Methanol fast ausschliesslich das  $\omega$ -Mono-O-acetyl-Derivat VIII lieferte. In der aliphatischen und alicyclischen Reihe werden O-Acetyl-Derivate von primären Ketolen unter diesen Bedingungen leicht verseift. Das synthetisch bereitete krist. Produkt XIII war erwartungsgemäss mit dem aus Nebennieren-Extrakten isolierten Präparat identisch.



Das Diacetat X haben wir auch aus dem krist. Bromketon XI gewonnen. Letzteres wurde aus dem Diazoketon VI mit  $\text{HBr}$  oder aus O-Acetyl-acetovanillon (XII) durch Bromierung erhalten.

Ausgehend von Veratrumsäure (XVI) synthetisierten wir auch das zu Vergleichszwecken benötigte  $\omega$ -Hydroxy-3,4-dimethoxy-acetophenon (XV) und das Chlorketon XX, wobei das Diazoketon XIX als Zwischenprodukt diente. Um eine vollständige Umsetzung dieses Diazoketons mit Eisessig zu erreichen, musste merklich länger als üblich erhitzt werden<sup>39)</sup>.

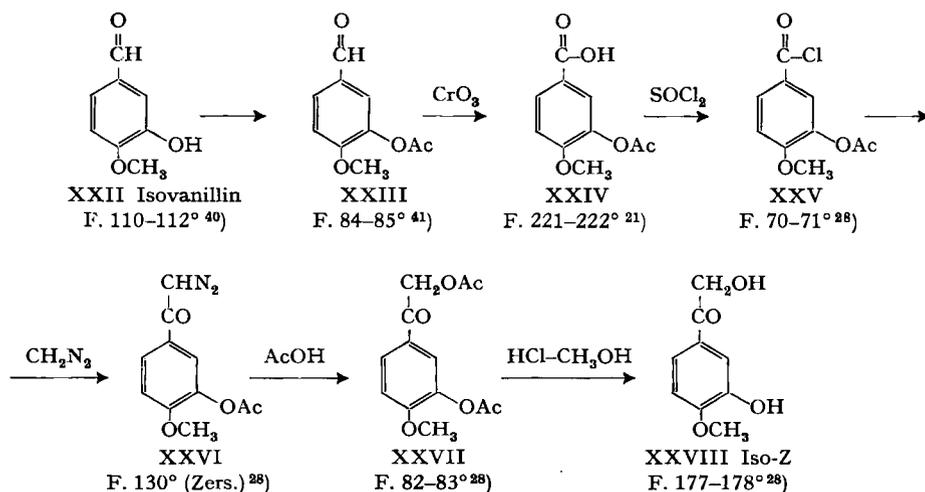
<sup>36)</sup> F. ARNDT, B. EISTERT & W. PARTALE, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 1364 (1927); F. ARNDT & J. AMENDE, *ibid.* **61**, 1122 (1928); W. BRADLEY & R. ROBINSON, J. chem. Soc. **1928**, 1310; F. ARNDT & H. SCHOLZ, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1012 (1933); N. A. PREBRASHENSKI & M. J. KABATSCNIK, *ibid.* **66**, 1541 (1933); F. ARNDT & B. EISTERT, *ibid.* **68**, 200 (1935); B. EISTERT, *ibid.* **68**, 208 (1935); M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. **20**, 1164 (1937).

<sup>37)</sup> H. MEYER, Mh. Chem. **22**, 415, insbes. 428 (1901).

<sup>38)</sup> H. STEPHEN & C. WEIZMANN, J. chem. Soc. **105**, 1046 (1914).

<sup>39)</sup> Das rohe Acetat XXI enthielt sonst noch reichliche Mengen Ausgangsmaterial XIX und gab bei anschliessender Verseifung mit  $\text{HCl}$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$  ein Gemisch von XV mit XX.

Schliesslich haben wir, ausgehend von Isovanillin (XXII), auch noch den mit Subst. Z (XIII) isomeren Stoff XXVIII synthetisiert, den wir als «Iso-Z» bezeichnen. Die Synthese machte bei Einhaltung der bei Z als günstig ermittelten Bedingungen keine Schwierigkeiten. Der Stoff kristallisierte gut und liess sich auch im Papierchromatogramm gut sowohl von Z wie von Y differenzieren (vgl. Tab. 1).



**Biologische Wirkung.** An der adrenaletomierten Ratte zeigte Substanz Z in Dosen von 0,001–0,01 mg pro Ratte keine deutliche Wirkung auf den Ausscheidungsquotienten von Na:K im Harn<sup>42)</sup><sup>43)</sup>. Sie verursachte jedoch eine gewisse Wasserretention, wobei Na etwa im gleichen Verhältnis retiniert wurde<sup>44)</sup>. Sie zeigte an juvenilen Mäusen keine östrogene Wirkung<sup>43)</sup>, ferner konnten keine Wirkungen auf das Fremdkörpergranulom nachgewiesen werden (P. DESAULLES<sup>42)</sup>). Über die katalytische Wirkung von Subst. Z und einiger ihrer Derivate auf die Autoxydation der Linolsäure *in vitro* im Vergleich zu Cortison haben SCHULER & MEIER<sup>45)</sup> früher berichtet.

<sup>40)</sup> R. WEGSCHEIDER, Mh. Chem. **3**, 789 (1882); **14**, 382 (1893).

<sup>41)</sup> R. PSCHORR & W. STOEHRER, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 4393, bes. 4397 (1902), fanden für ein durch Kochen mit überschüssigem Acetanhydrid hergestelltes Präparat den Smp. 64°.

<sup>42)</sup> Versuche in den biologischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, für die auch hier bestens gedankt sei.

<sup>43)</sup> Versuche von S. A. und J. F. TAIT, Mai-Juni 1957.

<sup>44)</sup> Herr Prof. G. PINCUS, Worcester Foundation for Exper. Biology, Shrewsbury, Mass. USA, hatte die Freundlichkeit, die Substanz ebenfalls an adrenaletomierten Ratten zu prüfen. Er schrieb uns darüber (8. Aug. 1957): «Compound Z exhibits a consistent relationship between dosage and response over the range 1 to 50 micrograms in the degree of water retention, the degree of sodium retention, and the degree of potassium retention. At the higher dosages, there is roughly a 50% reduction in urine volume, approximately the same reduction in the amount of sodium excreted, and a significant but lower (about 20%) reduction in potassium excretion. This suggests a general inhibiting action on kidney excretory activity, perhaps due to reduction of renal blood flow. However, the kidney dynamics would have to be examined in further detail to establish this.»

<sup>45)</sup> W. SCHULER & R. MEIER, Experientia **14**, 288 (1958).

Zum Vergleich mit den Hormonen der Nebennierenrinde sind schon eine sehr grosse Zahl von Stoffen, u. a. auch viele aromatische Ketole ( $\omega$ -Hydroxy-acetophenon-Derivate) hergestellt worden; so zuletzt von KLOETZEL u. Mitarb.<sup>46)</sup> eine Anzahl von Derivaten des 2,5, $\omega$ -Trihydroxy-acetophenons, die teilweise mit Z und Iso-Z isomer sind. Weitere analoge Stoffe beschrieb FREUDENBERG<sup>47)</sup> im Zusammenhang mit seinen Ligninarbeiten. Soweit wir feststellen können, sind XIII und XXVIII in diesem Zusammenhang noch nie untersucht worden.

Ob «Subst. Z» tatsächlich von den Nebennieren gebildet wird, ist bisher nicht geprüft worden. Wir konnten lediglich feststellen, dass sowohl Z wie Y sowie eine Anzahl anderer phenolischer reduzierender Stoffe in fast allen bisher von uns untersuchten Nebennierenextrakten enthalten sind. Da solche Extrakte aber fast stets aus gefrorenen Drüsen bereitet werden, ist es vorläufig nicht ausgeschlossen, dass es Produkte eines bakteriellen Stoffwechsels sein könnten. Falls Z und Y (oder ihre Vorstufen) in den Nebennieren gebildet werden, so käme als Bildungsstätte eher das Mark als die Rinde in Frage, da sie chemisch dem Adrenalin, bes. Noradrenalin viel näher stehen als den Corticosteroiden.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ .

Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig, (Ac)<sub>2</sub>O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, Fmd = Formamid, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = n-Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser. Verhältniszahlen bedeuten, wo nichts anderes erwähnt, das Verhältnis der Volumina. ML = eingedampfte Mutterlauge; n. u. = nicht weiter untersucht.

*Isolierung von Substanz Z aus Rinder-Nebennierenextrakten.* — a) Aus NN II-43-46/31-34. Dieses Material wurde wie folgt gewonnen: Wir erhielten den Extrakt NN II im Juni 1952 (aus 482 kg Rinder-Nebennieren) als alkoholische Lösung (1900 ml). Er wurde bei 40° im Vakuum auf 150 ml eingedampft und 3mal mit je 600 ml Pe (Sdp. 30-50°) ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden im Gegenstrom 5mal mit je 70 ml Me-W-(3:7) ausgeschüttelt. (Die vereinigten Pe-Lösungen lieferten 87 g Rückstand; n. u.) Die vereinigten wässrigen und Me-W-Phasen wurden im Vakuum bei 40° wieder auf 150 ml eingengt und 10mal mit je 300 ml Äthylacetat ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden bei 2° je einmal mit 15 ml 2-n.HCl, W, 30-proz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, die mit KHCO<sub>3</sub> gesättigt war, und W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei 40° und 80 Torr eingedampft. Der Rückstand wog nach Trocknung im Vakuum 8,35 g. Diese 8,35 g Konzentrat (NN II) wurden einer Verteilungschromatographie unterworfen entspr. Tab. 4 in früherer Mitt.<sup>4)</sup> Die Fr. 43-46 (185 mg, entsprachen in Zusammensetzung weitgehend den Fr. NN III-53-65 von Tab. 4<sup>4)</sup>) wurden auf einer Cellulosesäule einer nochmaligen Verteilung (genau wie Tab. 6 bei NN III<sup>4)</sup>) unterworfen. Es wurden 50 Fraktionen erhalten. Von diesen gaben die Fr. NN II/43-46/31-34 (roh 18,7 mg) aus An-Ae 0,8 mg krist. Subst. Z, Smp. 157-159°. Aus den Fr. NN II/43-46/28-30 (roh 15,1 mg) konnten nach Destillation im Molekularkolben bei 0,01 Torr bis 90° Badtemperatur 8 mg rohes Destillat erhalten werden und daraus noch 0,7 mg krist. Subst. Z (etwas noch leichter flüchtiges Material ging bei der Destillation verloren).

Die ML von Fr. NN II 43-46/31-34 und die ML des destillierten Anteils der Fr. NN II 43-46/28-30 wurden vereinigt und mit 35 mg frisch umkristallisiertem Reagens T<sup>7)</sup> in 0,5 ml trockenem Me 22 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Me im Vakuum bei 20° entfernt, der Rückstand mit 1 ml W versetzt und 3mal mit je 5 ml Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit wenig W und 3mal mit 20-proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Aus-

<sup>46)</sup> M. C. KLOETZEL, R. P. DAYTON & B. Y. ABADIR, J. org. Chemistry **20**, 38 (1955); M. C. KLOETZEL & B. Y. ABADIR, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3823 (1955).

<sup>47)</sup> K. FREUDENBERG, Angew. Chem. **68**, 84 (1956).

züge gaben beim Eindampfen 6,5 mg ketonfreies Material (nach Papierchromatogramm frei von Z). Die  $\text{KHCO}_3$ -Auszüge und zweiten Waschwässer wurden mit HCl bis zur kongosäuren Reaktion versetzt und wieder mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge lieferten 1,3 mg Säuren aus ketonfreien Anteilen, gaben aus An-Ae farblose dünne Nadeln, Smp. 279–282°; n. u.

Die erste mit Chf-Ae ausgeschüttelte wässrige Phase und das erste Waschwasser wurden bei 0° mit 10% ihres Volumens an konz. HCl versetzt und erneut mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. Trennung wie oben gab 7,6 mg neutrale Ketofraktion (enthielt nach Papierchromatogramm noch wenig Z; n. u.) sowie 1,2 mg Säuren aus Ketofraktion. Letztere kristallisierten sofort und gaben aus An-Ae noch ca. 0,6 mg reine Subst. Z, Smp. 158–161°.

b) *Aus NN III/53–66*. Dies sind die in früherer Mitteilung<sup>4)</sup> beschriebenen Fraktionen von Tab. 4, die nach Tab. 5 die Subst. Z (Nr. 857) enthalten. Von diesem Material (960 mg) wurden 840 mg mit 2 g Reagens T<sup>7)</sup> in 20 ml Me 26 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung geschah wie bei a); lediglich nach Ausschüttelung der Ketone (als Ketone I bezeichnet) wurde die wässrige Phase mit weiteren 10 Vol.-% konz. HCl versetzt und nochmals mit Chf-Ae ausgeschüttelt, wobei die Ketone II erhalten wurden. Insgesamt wurden die in Tab. 2 genannten Stoffmengen erhalten.

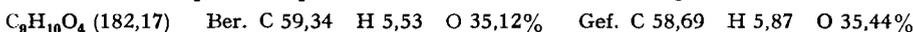
Tabelle 2. Ausbeuten bei der Trennung von 840 mg Gemisch mit Reagens T

Fraktion	Resultat der Prüfung auf Z im Papierchromatogramm
461 mg Ketonfreies . . . . .	nicht nachweisbar
191 mg Ketone I . . . . .	nicht nachweisbar
11 mg Ketone II . . . . .	nicht geprüft
67 mg Säuren aus Ketonfreiem . . .	ca. 0,1–0,2% sowie ca. 1,5–2% weitere phenolische Substanz, evtl. A 34
48 mg Säuren aus Ketonen I+II . .	ca. 1,5% Z sowie ca. 1,5–2% weitere phenolische Substanz, evtl. A 34 (sicher nicht Y)

Die 67 mg Säuren aus ketonfreien Anteilen wurden im Molekularkolben bei 0,01 Torr bis 130° Badtemperatur erwärmt. Das Destillat (8 mg) gab bisher keine Kristalle.

Die 48 mg Säuren aus Ketonen I + II wurden gleich destilliert. Das Destillat (4,5 mg) gab aus Ac 0,5 mg krist. Subst. Z, Smp. 158–160°, Misch-Smp. ebenso.

*Subst. Z (XIII, Präp. Nr. 857 aus NN-Extr.)*. Sublimiert bei 0,01 Torr und 90–100° Badtemp. Aus An-Ae farblose Spiesse, Smp. 158–160° unter leichter Gelbfärbung.



2,057 mg Subst. Z wurden in 0,2 ml Al und 6 ml W gelöst und mit 0,01-n. NaOH potentiometrisch titriert. Es ergab sich nur ein undeutlicher Sprung bei ca. 1,2 ml, woraus sich ein Äquiv.-Gew. = ca. 171,4 und ein pK = 8,0 berechnet;  $[\alpha]_D^{25} = 0,0^\circ$  (c = 1 in An). Tetranitromethan gab deutliche Gelbfärbung. Die gesättigte wässrige Lösung gab mit  $\text{FeCl}_3$  eine grüne Färbung. Löslichkeit ca. 0,15 mg pro ml  $\text{CS}_2$ , ca. 0,3 mg pro ml  $\text{CCl}_4$  und ca. 3 mg pro ml W bei 20°. UV.- und IR.-Spektrum vgl. Theoret. Teil.

*Di-O-acetyl-Z (X, Präp. Nr. 970 aus NN-Extr.)*. 5 mg Subst. Z aus NN-Extr. wurden mit 120 mg abs. Py und 80 mg  $(\text{AC})_2\text{O}$  30 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 8,5 mg neutrales Rohprodukt. Es wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 90–110° Badtemperatur destilliert. Das Destillat kristallisierte nach einigem Stehen; aus Ae-Pe 5 mg farblose dünne Nadelchen, Smp. 74–75°. Die Mischprobe mit synthetischem X schmolz gleich.

*Abbau von Z mit  $\text{NaJO}_4$* . 20 mg Subst. Z (XIII, Präp. Nr. 857 aus NN-Extr.) wurden in 2 ml Me gelöst, mit 4 ml 1-proz.  $\text{NaJO}_4$ -Lösung<sup>4)</sup> versetzt und 3 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Me im Vakuum entfernt, der Rückstand mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eben kongosauer gemacht und mehrmals mit Chf-Ae-(1:3) ausgeschüttelt. (Ganze wässrige Phase diente zur Isolierung des  $\text{CH}_2\text{O}$ , siehe unten.) Die Auszüge wurden mehrmals mit wenig W gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der bräunliche Rückstand wurde mehrmals bei 0,01 Torr und 90–

120° Badtemperatur sublimiert und gab aus An-Ae 6 mg farblose Nadeln, Smp. 208–210° (subl. dabei teilweise). Die Mischprobe mit authentischer Vanillinsäure (XIV) schmolz gleich.

Die saure wässrige Phase wurde genau neutralisiert und bei 80 Torr destilliert. Das Destillat wurde nochmals gleich destilliert. Das nunmehr völlig aschefreie Destillat wurde mit 10 mg Dimedon und einem Tropfen Eisessig versetzt und 2 Std. auf 100° erhitzt. Anschliessend wurde noch 12 Std. bei 0° stehengelassen. Die entstandenen feinen Nadeln (2 mg) wurden abgenutscht und mit W gewaschen. Smp. 188–190°, Misch-Smp. mit authentischer Formaldehyd-Dimedon-Verbindung ohne Depression. Die IR.-Spektren waren gleich.

*3,4-Dimethoxy- $\omega$ -hydroxy-acetophenon (XV, Präp. Nr. 962 aus Subst. Z).* 5 mg Subst. Z (Präp. Nr. 857 aus NN-Extr.) wurden bei 20° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt (deutliche Gasentwicklung) und 25 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit verd. HCl, Soda-lösung und W gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,1 mg) gab aus feuchtem Ae farblose Nadeln, Smp. 82–85°; Misch-Smp. mit synthetischem XV ohne Depression.

*Abbau von XV mit  $\text{NaJO}_4$ .* 3 mg von obigem Rohprodukt (XV, Präp. Nr. 962) wurden in 0,3 ml Me mit 0,6 ml 1-proz.  $\text{NaJO}_4$ -Lösung 2 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie bei Abbau von Z gab 2,8 mg rohe Säure. Nach Sublimation aus An-Ae 1 mg farblose kurze Nadeln, Smp. 179–180°; Misch-Smp. mit Veratrumsäure (XVI) ebens. Das ganze noch vorhandene Material (2,6 mg Kristalle und Mutterlaugen) wurde mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  methyliert. Der Methylester wurde bei 0,01 Torr und 70–80° destilliert. Das Destillat (2,4 mg) gab aus wenig Ae-Pe farblose Nadeln, Smp. 53–55°; Misch-Smp. mit authentischem Veratrumsäure-methylester (XVII) vom Smp. 55–56° ohne Depression.

Aus der wässrigen Phase wurden (wie bei Abbau von Z) 0,8 mg Formaldehyd-Dimedon-Verbindung vom Smp. 186–189° erhalten (Misch-Smp. ohne Depression).

*4-O-Acetylvannillin (II).* 4,5 g Vanillin (I) wurden nach PSCHORR<sup>23)</sup> acetyliert und gaben 5,7 g neutrales Rohprodukt. Aus Ae 5 g unregelmässige Blättchen, Smp. 73–74°.

*4-O-Acetylvannilinsäure (III).* 2 g 4-O-Acetylvannillin (II) wurden in 20 ml AcOH gelöst, mit 30 ml 4-proz.  $\text{CrO}_3$ -AcOH-Lösung (1,2 g  $\text{CrO}_3$ ) in 2 Portionen versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen, worauf noch viel  $\text{CrO}_3$  nachweisbar war. Dann wurde bei 12 Torr und 40° auf ca. 10 ml eingengt, mit W verdünnt und mit viel Ae ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mehrmals mit 2-n. $\text{H}_2\text{SO}_4$ , W, 2-n.Sodalösung (bei 0°) und W gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (300 mg) gab aus Ae 200 mg Ausgangsmaterial (III) vom Smp. 73–75°.

Die alkalischen Auszüge wurden bei 0° sofort mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit viel Ae ausgeschüttelt. Waschen mit W, Trocknen und Eindampfen gab 1,7 g Rohprodukt. Aus An-Ae 1,25 g Nadeln, Smp. 143–145°. Umkristallisieren aus Chf-Ae gab Nadeln, Smp. 145–146°.

*4-O-Acetyl-vannilinsäurechlorid (V).* 925 mg 4-O-Acetylvannilinsäure (III) wurden mit 4 ml reinem  $\text{SOCl}_2$  1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit abs. Be aufgenommen und wieder eingedampft. Der Rückstand (1,04 g) gab aus wenig Ae-Pe 480 mg krist. Chlorid V, Smp. 55–56°.

*4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI).* 480 mg 4-O-Acetylvannilinsäurechlorid (V) wurden in wenig Ae gelöst, bei –10° in die trockene, frisch destillierte Lösung von ca. 1,5 g  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in 75 ml Ae eingetragen und 1½ Std. bei 20° stehengelassen<sup>48)</sup>. Dann wurde bei 50° eingengt und zum Schluss bei 12 Torr ganz getrocknet. Der Rückstand (560 mg) gab aus An-Ae 388 mg hellgelbe rhombische Plättchen, Smp. 91–92°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2$  (234,21) Ber. C 56,41 H 4,30 N 11,69% Gef. C 56,68 H 4,59 N 12,32%

*4-Hydroxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VII).* 1,18 g 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI) wurden in 10 ml Me gelöst, mit der Lösung von 1 g KOH in 40 ml Me versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 25 ml W versetzt, im Vakuum auf ca. 25 ml eingengt, bei 0° vorsichtig mit AcOH bis zur eben deutlich lackmussauren Reaktion versetzt und mit viel Ae ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden 3mal mit je 15 ml W gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und bei 12 Torr eingedampft und getrocknet. Der Rückstand (1,1 g) kristallisierte bisher nicht. Er wurde direkt für die Umsetzung zu IV und VIII verwendet.

<sup>48)</sup> Längeres Stehen erwies sich bei früheren Versuchen als unnötig und verschlechtert die Ausbeute; vgl. F. REBER, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 45 (1954); A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 443 (1954).

*4-Hydroxy-3-methoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon (IV)*. 175 mg 4-Hydroxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VII) wurden im Vakuum getrocknet, mit ca. 35 ml einer ca. 4-proz. Lösung von trockenem HCl-Gas in abs. Ae versetzt und leicht geschwenkt, bis die starke Gasentwicklung beendigt war. Dann wurde mit viel Ae verdünnt, 4mal mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (171 mg) wurde im Molekularkolben bei 105–115° (0,01 Torr) destilliert. Das Destillat (165 mg) wurde an 8,5 g Silicagel chromatographiert. Die mit Be-Ae von 15–45% Ae-Gehalt eluierten Anteile (135 mg) gaben aus Ae-Pe 110 mg feine, farblose, zu Drusen verwachsene Nadelchen vom Smp. 99–100°.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Cl (200,26) Ber. –OCH<sub>3</sub> 15,46 Cl 17,67% Gef. –OCH<sub>3</sub> 15,78 Cl 17,84%

Die weiteren mit 65–100% Ae eluierten Anteile (32 mg) gaben aus Ae 12 mg Subst. Z (XIII) vom Smp. 158–160°, Misch-Smp. ebenso.

*4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon (XI)*. – a) Aus *4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI)*. 175 mg 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI) wurden in Be-Ae gelöst und im Scheidetrichter mit kleinen Portionen wässriger 45-proz. HBr-Lösung durchgeschüttelt. Nach völliger Entfärbung der Be-Ae-Lösung wurde 4mal mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (209 mg) gab aus Ae 167 mg farblose Nadeln, Smp. 85–87° mit teilweiser Umwandlung in Blättchen vom Smp. 93–94°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>Br (287,12) Ber. Br 27,84% Gef. Br 28,01%

b) Aus *4-Acetoxy-3-methoxy-acetophenon (XII)*. 1,04 g 4-Acetoxy-3-methoxy-acetophenon (XII) wurden in 4 ml trockenem Chf gelöst und tropfenweise bei 20° mit insgesamt 850 mg Brom (1,05 Mol.) in 8 ml trockenem Chf versetzt. Die fast farblose Lösung wurde mit viel Ae verdünnt, 4mal mit W gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,44 g) gab aus Ae-Pe 440 mg Kristalle vom Smp. 84–86° → 92°. Es wurde im Molekularkolben bei 105–115° (0,02 Torr) destilliert. Das Destillat gab aus Be-Pe farblose Prismen vom Smp. 91–93°; Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Präparat ebenso.

*4-Hydroxy-3-methoxy- $\omega$ -acetoxy-acetophenon (VIII)*. – a) Durch Umsetzung von VII mit Eisessig. 1,1 g 4-Hydroxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VII) wurden in 10 ml AcOH langsam auf 110° erwärmt. Die Gasabspaltung begann bei 75° und ergab das berechnete Volumen. Dann wurde bei 12 Torr eingedampft, der Rückstand in viel Ae aufgenommen und 3mal mit W gewaschen. Trocknen und Eindampfen gab 1,2 g gelbbraunes Rohprodukt. Es wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 100–120° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab aus Ae 790 mg farblose dünne Nadeln, Smp. 113–114°, und 85 mg wenig tiefer schmelzende Kristalle (109–112°).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (224,21) Ber. C 58,92 H 5,40% Gef. C 58,92 H 5,60%

b) Durch partielle Verseifung von X. 240 mg 4,  $\omega$ -Diacetoxy-3-methoxy-acetophenon (X) wurden in 10 ml Me gelöst, mit der Lösung von 250 ml KHCO<sub>3</sub> in 5 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde bei 12 Torr auf 5 ml eingeeengt, mit verd. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit viel Ae ausgeschüttelt. Die mit W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 200 mg Rückstand. Destillation wie oben gab 195 mg Destillat. Aus Äther 150 mg farblose Nadeln, Smp. 113–114°; Misch-Smp. mit dem nach a) bereiteten Präparat ebenso.

*4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -hydroxy-acetophenon (IX)*. 550 mg 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI) wurden in 5 ml Dioxan gelöst, mit 5 ml 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und unter Schütteln auf 70° erwärmt. Die Gasabspaltung begann bei 45–50° und ergab annähernd die theoretisch berechnete Menge. Dann wurde bei 12 Torr und 35° auf ca. 5 ml eingeeengt und 2mal mit viel Ae ausgeschüttelt. Die mit W, Sodalösung und W gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 520 mg gelbes Rohprodukt. Es wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 100–115° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (295 mg) gab aus Ae 150 mg analysenreines Material in farblosen dünnen Nadeln, Smp. 73–74°, sowie 25 mg Kristalle vom Smp. 70–73°.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (224,21) Ber. C 58,92 H 5,40% Gef. C 58,94 H 5,49%

Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Di-O-acetyl-Derivat X schmolz bereits bei 48–63°.

*4,  $\omega$ -Diacetoxy-3-methoxy-acetophenon (X = Di-O-acetyl-Z synthetisch)*. – a) Aus VI. 375 mg 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -diaz-acetophenon (VI) wurden in 4 ml AcOH langsam auf 110° erhitzt. Die Gasabspaltung begann bei 90° und war nach 30 Min. beendet. Es wurde bei 12 Torr einge-

dampft und der Rückstand im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 90–110° Badtemperatur destilliert. Das Destillat (415 mg) gab aus Ae 230 mg analysenreines Material in farblosen Nadeln, Smp. 74–75°, sowie noch 130 mg bei 72–74° schmelzende Kristalle.

$C_{13}H_{14}O_6$  (266,25) Ber. C 58,64 H 5,30% Gef. C 58,65 H 5,50%

b) Aus 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon (XI). 117 mg 4-Acetoxy-3-methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon (XI) wurden in 5 ml trockenem An mit 200 mg wasserfreiem Kaliumacetat  $3\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das An im Vakuum entfernt, der Rückstand mit W versetzt und 2mal mit Ae ausgeschüttelt. Die mit 2-n.Sodalösung und W gewaschenen und über  $Na_2SO_4$  getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 115 mg Rückstand. Dieser lieferte aus An-Ae 100 mg farblose Nadeln, Smp. 75–76°; Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Präparat ebenso.

4, $\omega$ -Dihydroxy-3-methoxy-acetophenon (XIII, synthet. Subst. Z, Präp. 980). 260 mg 4, $\omega$ -Di-acetoxy-3-methoxy-acetophenon (X) wurden in 10 ml Me mit 0,3 ml konz. HCl 14 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 20 ml W versetzt, das Me im Vakuum entfernt und noch 30 Min. auf 60° erwärmt. Dann wurde mit Chf-Ac-(1:3) ausgeschüttelt, 3mal mit W gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (190 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 100–120° sublimiert. Das Sublimat gab aus An-Ae 120 mg Präp. Nr. 980 in farblosen Nadeln, Smp. 160–161°. Die Mischprobe mit Subst. Z aus NN-Extr. (Präp. Nr. 857) schmolz gleich. Auch die UV.- und IR.-Spektren waren gleich.

$C_9H_{10}O_4$  Ber. C 59,33 H 5,53 O 35,13  $-OCH_3$  17,13%  
(182,17) Gef. „ 59,66 „ 5,87 „ 34,28 „ 16,83%

Veratrumsäurechlorid (XVIII). 3 g Veratrumsäure (XVI) wurden mit 15 ml  $SOCl_2$  2 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei V und Kristallisation aus Ae-Pe gab 2,4 g reines Chlorid, Smp. 68–69°.

3,4-Dimethoxy- $\omega$ -dialzo-acetophenon (XIX). 2,3 g Veratrumsäurechlorid (XVIII) wurden wie bei VI mit überschüssiger ätherischer  $CH_2N_2$ -Lösung umgesetzt. Das Rohprodukt (2,34 g) gab aus Ac 1,48 g hellgelbe Nadeln, Smp. 72–74°, und aus der ML weitere 0,73 g, Smp. 68–71°.

3,4-Dimethoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon (XX). 1 g 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -dialzo-acetophenon (XIX) wurden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 5 ml 2-n.HCl versetzt und kurz stehengelassen, bis die sofort einsetzende Gasentwicklung beendet war. Dann wurde im Vakuum bis auf ca. 3 ml eingengt, in ca. 40 ml Chf-Ac-(1:3) gelöst, mit 2-n.Sodalösung und W gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (990 mg) kristallisierte aus An-Ae in unregelmässigen farblosen Plättchen vom Smp. 96–100°. Umkristallisieren aus Me-Ac-(1:2) gab 670 mg grobe Prismen vom Smp. 100–102° und weitere 230 mg vom Smp. 97–100°.

$C_{10}H_{11}O_3Cl$  (214,65) Ber.  $-OCH_3$  28,91 Cl 16,52% Gef.  $-OCH_3$  29,37 Cl 16,35%

Der Misch-Smp. mit dem bei 99–100° schmelzenden 3-Methoxy-4-hydroxy- $\omega$ -chlor-acetophenon (IV) war stark erniedrigt.

3,4-Dimethoxy- $\omega$ -acetoxy-acetophenon (XXI). 850 mg 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -dialzo-acetophenon (XIX) wurden in 10 ml AcOH langsam auf 112° erwärmt und dann noch 30 Min. bei dieser Temperatur belassen. Die Gasabspaltung begann bei 85°, war aber erst nach der angegebenen Zeit bei 112° völlig beendet. Aufarbeitung wie bei X gab 890 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ac-(1:10) 720 mg farblose, glänzende Körner, Smp. 83–84°.

$C_{12}H_{14}O_6$  (238,23) Ber. C 60,49 H 5,92% Gef. C 60,71 H 6,04%

3,4-Dimethoxy- $\omega$ -hydroxy-acetophenon (XV). 670 mg 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -acetoxy-acetophenon (XXI) wurden in 20 ml Me gelöst, mit 0,6 ml konz. HCl versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde direkt mit W und Ae aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (550 mg) gab aus An-Ae 400 mg farblose flache Nadeln, Smp. 87–88°.

$C_{10}H_{12}O_4$  (196,20) Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 61,40 H 5,99%

3-O-Acetyl-isovanillin (XXIII). 4,5 g Isovanillin (XXII) wurden nach PSCHORR<sup>23)</sup> acetyliert. Das neutrale Rohprodukt (5,5 g) gab aus Ac 2,95 g farblose Nadeln, Smp. 82–84°, und 1,5 g Kristalle vom Smp. 73–80°.

*3-O-Acetyl-isovanillinsäure (XXIV)*. 2,85 g 3-O-Acetyl-isovanillin wurden in 30 ml reinem Eisessig portionsweise mit insgesamt 42 ml 4-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung (1,7 g CrO<sub>3</sub>) versetzt. Aufarbeitung wie bei III gab 260 mg Ausgangsmaterial und 2,78 g rohe Säure. Aus An-Ae 2,43 g farblose Nadeln, Smp. 220–221°. Eine Probe wurde mit Diazomethan in den Methylester übergeführt. Aus Ac-Pe farblose Blättchen, Smp. 82–83°.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (224,21) Ber. C 58,92 H 5,39% Gef. C 58,64 H 5,46%

*3-O-Acetyl-isovanillinsäurechlorid (XXV)*. 950 mg 3-O-Acetyl-isovanillinsäure (XXIV) wurden mit 5 ml SOCl<sub>2</sub> 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Eindampfen wie bei IV gab 1,03 g Rohprodukt. Aus Be-Pe dünne farblose Blättchen, Smp. 70–71°.

*3-Acetoxy-4-methoxy- $\omega$ -diazao-acetophenon (XXVI)*. 1,03 g 3-O-Acetyl-isovanillinsäurechlorid (XXV) (krist. Rohprodukt) wurden, in wenig abs. Be gelöst, in überschüssiger ätherischer CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung eingetragen. Behandlung wie bei VI, dann Kristallisation aus An-Ae gab 875 mg hellgelbe Blättchen, Smp. 131–134° (Zers.).

*3, $\omega$ -Diacetoxy-4-methoxy-acetophenon (XXVII, Di-O-acetyl-iso-Z)*. 875 mg 3-Acetoxy-4-methoxy- $\omega$ -diazao-acetophenon (XXVI) wurden in 10 ml AcOH langsam auf 110° erwärmt und 45 Min. bei dieser Temp. gehalten. Die Gasabspaltung begann bei 85° und war bei 95° nahezu beendet. Aufarbeitung wie bei X gab 895 mg braungelbes Rohprodukt. Es wurde im Molekular Kolben bei 0,01 Torr und 90–120° Badtemp. destilliert. Aus Ae 775 mg farblose, rhombisch begrenzte Plättchen, Smp. 81–82°. IR.-Spektrum vgl. Fig. 5.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (266,25) Ber. C 58,64 H 5,30% Gef. C 58,64 H 5,50%

*3, $\omega$ -Dihydroxy-4-methoxy-acetophenon (XXVIII): Subst. Iso-Z, Pröp. Nr. 986*. 650 mg 3, $\omega$ -Diacetoxy-4-methoxy-acetophenon (XXVII) wurden in 25 ml Me gelöst, mit 0,8 ml konz. HCl versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei X gab 430 mg gelbes Rohprodukt. Es wurde im Molekular Kolben bei 0,01 Torr und 90–110° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat (360 mg) gab aus Me-Ae 220 mg farblose Plättchen, Smp. 177–178°, und weitere 30 mg vom Smp. 170–175°. IR.- und UV.-Spektrum vgl. Theoret. Teil.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (182,17) Ber. C 59,33 H 5,53% Gef. C 59,36 H 5,70%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor der Organ.-chemischen Anstalt ausgeführt.

### Zusammenfassung

Die Isolierung von «Subst. Z» aus Nebennierenextrakten wird beschrieben. Der Stoff erwies sich als identisch mit 4, $\omega$ -Dihydroxy-3-methoxy-acetophenon, das zum Vergleich durch Synthese in reiner krist. Form bereitet wurde. Auch die Synthese des stellungsisomeren 3, $\omega$ -Dihydroxy-4-methoxy-acetophenons («Subst. Iso-Z») wird beschrieben.

The Middlesex Hospital School, London W. 1,  
Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel