

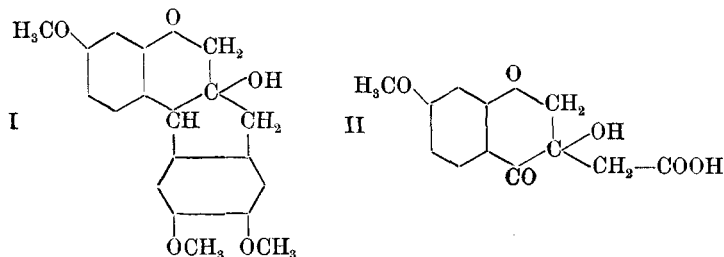
Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

Synthese der inaktiven Brasilsäure

Von P. Pfeiffer und E. Heinrich

(Eingegangen am 27. Juli 1940)

Zu den oxydativen Abbauprodukten des Brasilin-methyläthers, dem nach P. Pfeiffer¹⁾ die Konstitutionsformel I zukommt, gehört vor allem die Brasilsäure, der ihr Entdecker



Perkin²⁾ die Formel II zuerteilt. Sie ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie das einzige Abbauprodukt des Brasilin-methyläthers ist, welches noch die für das Brasilin so charakteristische alkoholische Hydroxylgruppe enthält. Es sollte daher versucht werden, diese Säure synthetisch aufzubauen.

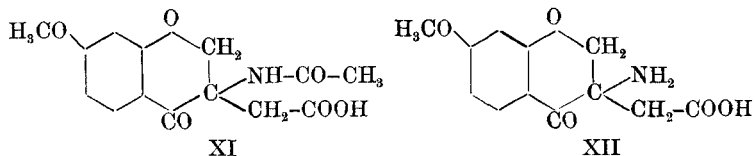
Im folgenden werden wir die Synthese der inaktiven Brasilsäure mitteilen. Da die aus dem Brasilin erhaltene Brasilsäure nach unserem Befund optisch aktiv ist, so fehlt zur vollen Lösung des Problems noch die Spaltung der inaktiven Säure in ihre aktiven Komponenten. Diese Spaltung soll durchgeführt werden, sobald es die Zeitumstände erlauben.

¹⁾ P. Pfeiffer, Chem. Z. 3, 380, 420 (1904).

²⁾ A. W. Gilbody, W. H. Perkin jun. u. J. Yates, J. chem. Soc. (London) 79, 1400 (1901); W. H. Perkin jun., J. chem. Soc. (London) 81, 1008 (1902).

schluß zum Chromanonderivat gleichzeitig die alkoholische Hydroxylgruppe verloren geht.

Wir gingen nun dazu über, Ringschlußversuche mit der Methoxy-phenoxy-methylasparaginsäure VI durchzuführen, in der Erwartung, daß sich die Bindung der Aminogruppe als besonders stabil erweisen würde. Der erwartete Erfolg trat ein. Als die Aminosäure mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat oder mit Acetylchlorid erwärmt wurde, entstand in recht glatter Reaktion, unter gleichzeitiger Acetylierung der Aminogruppe, die cyclische, einbasische Säure XI:



Geht man hierbei von der inaktiven Aminosäure aus, so erhält man ein inaktives Chromanonderivat vom Schmp. 177—178°, dessen Kupfersalz derbe grünblaue Krystalle bildet. Aus der rechtsdrehenden Aminosäure entsteht mit Essigsäureanhydrid ein rechtsdrehendes Chromanonderivat vom Schmelzpunkt 172—174° und dem Drehungswert $[\alpha]_{15}^{D_0} = +9,62^\circ$, aus der linksdrehenden Aminosäure ein linksdrehendes Chromanonderivat vom gleichen Schmelzpunkt und den Drehungswert $[\alpha]_{15}^{D_0} = -9,56^\circ$.

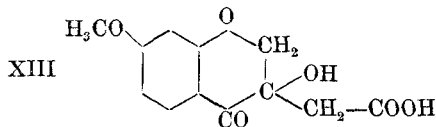
Durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure lassen sich die Methoxy-acetylamino-chromanon-essigsäuren XI in guter Ausbeute zu den Methoxy-amino-chromanon-essigsäuren XII verseifen. Die Reinigung der Aminosäuren geschieht zweckmäßig über ihre Bariumsalze.

Die aus der inaktiven Acetylaminosäure erhaltene Aminosäure stellt ein farbloses, glasiges Produkt dar, das durch Umlösen nicht krystallinisch wurde. Dagegen treten die Verseifungsprodukte der aktiven Acetylaminosäuren nach der Reinigung über die Bariumsalze sofort in krystallinischer Form auf. Sie krystallisieren in farblosen Nadeln, die 2 Moleküle Wasser enthalten und unscharf von etwa 152° ab unter langsamer Zersetzung schmelzen. Ihre Drehungswerte liegen bei $[\alpha]_{20}^{D_0} = +6,51^\circ$ bzw. $[\alpha]_{20}^{D_0} = -6,29^\circ$.

Wird ein Gemisch äquivalenter Mengen der beiden aktiven Aminosäuren in wenig heißem Wasser gelöst und dann die Lösung erkalten gelassen, so krystallisiert die inaktive Aminosäure in farblosen Nadeln aus, die unscharf unter Zersetzung von 140° ab schmelzen. Sind so Krystallkeime der inaktiven Aminosäure im Laboratorium vorhanden, so bereitet die Krystallisation der glasartigen inaktiven Säure keine Schwierigkeiten mehr.

Die freie Aminosäure gibt ein komplexes Kupfersalz, das ein dunkel-olivgrünes Pulver bildet.

Behandelt man sie in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit, so geht sie in die gesuchte Oxysäure XIII, in die Brasilsäure über:

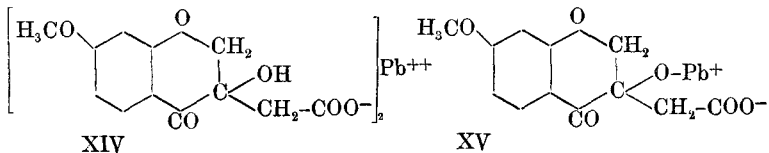


Man reinigt die rohe Säure am besten über ihr Bariumsalz.

Gleichgültig ob man beim Diazotieren von der inaktiven Aminosäure ausgeht oder aber von einer der aktiven Komponenten, man erhält mit salpetriger Säure stets die inaktive Brasilsäure, so daß im letzteren Falle Razemisierung erfolgt.

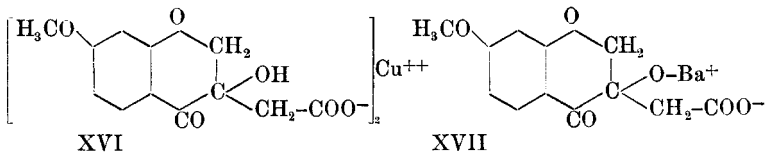
Die reine Oxysäure bildet ein fast farbloses Öl, das nach mehrstündigem Erhitzen im Trockenschrank auf etwa 80—100° glasig erstarrt und dann leicht pulverisiert werden kann. Der Schmelzpunkt des Pulvers liegt bei rund 115°. Unsere Versuche, die Säure zu krystallisieren, waren vergeblich.

Von den Salzen der inaktiven Brasilsäure wurden zwei Bleisalze, ein Kupfersalz und ein Bariumsalz analysiert. Das Bleisalz XIV bildet sich als gelbliches Pulver aus der



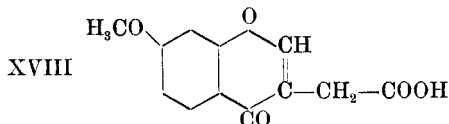
Oxysäure mit Bleiacetat. Wird die Lösung dieses Salzes in wenig Pyridin mit Wasser versetzt, so fällt ein Bleisalz der Formel XV aus. Dem Kupfersalz der Säure, das ein grau-

grünes Pulver bildet, kommt die Formel XVI zu. In besonders reiner Form läßt sich das Bariumsalz der Reihe (XVII) erhalten; es bildet kleine, farblose Kryställchen und läßt sich aus heißem



Wasser umkrystallisieren. Die gleiche „anomale“ Zusammensetzung besitzt nach Gilbody, Perkin und Yates¹⁾ auch das Bariumsalz der durch Abbau des Trimethylbrasilins erhaltenen aktiven Brasilsäure.

Beim Diazotieren der Aminosäure XII entsteht neben der inaktiven Brasilsäure in geringer Menge auch die Perkin-Robinsonsche Anhydrobrasilinsäure XVIII vom Schmp. 196°;



sie konnte mit der Abbausäure, die nach den englischen Autoren bei 196—197° schmilzt, identifiziert werden. Für die Anhydrobrasilinsäure liegt so eine neue Synthese vor.

Versuche

1. 3-Methoxy-phenoxy-essigsäure

Freie Säure und Äthylester. Darstellung der freien Säure nach C. Fr. Koelsch²⁾. Der Äthylester der Säure entsteht in einer Ausbeute von 93% bei der Veresterung mit Alkohol und Chlorwasserstoff. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 164—165° (12 mm).

Amid. Aus dem Ester der Säure mit eisgekühltem, wäßrigem Ammoniak. Umkrystallisieren aus Chloroform + Ligroin. Farblose Nadeln vom Schmp. 109—110°. In konz. Schwefelsäure zunächst farblos löslich; nach einigem Stehen ist die Lösungsfarbe intensiv rot.

3,452 mg Subst.: 0,227 ccm N (23°, 758 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ Ber. N 7,73 Gef. N 7,56

¹⁾ A. a. O.

²⁾ C. Fr. Koelsch, J. amer. chem. Soc. 53, 304 (1931).

Hydrazid. Versetzen einer Lösung von 1 g Ester in 1,5 g abs. Alkohol mit 0,6 g Hydrazinhydrat. Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Alkohol. Farblose Krystalle vom Schmp. 106°.

2,384 mg Subst.: 0,296 ccm N (20°, 752 mm).

$C_9H_{12}O_3N_2$ Ber. N 14,29 Gef. N 14,34

Anilid. Erhitzen des Esters mit Anilin. Aus Aceton mit Ligroin umgefällt; Sternförmig gruppierte, farblose Nadelchen vom Schmp. 95°. Die zunächst farblose Lösung in konz. Schwefelsäure färbt sich bei längerem Stehen intensiv rot.

3,288 mg Subst.: 0,160 ccm N (23°, 761 mm)

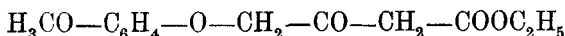
$C_{15}H_{16}O_3N$ Ber. N 5,45 Gef. N 5,62

Isonitrosoderivat. Man verreibt 1 g der Säure mit 1,5 g Nitrosylschwefelsäure. Es entsteht so unter Gasentwicklung eine dünnflüssige, rotbraune Reaktionsmasse, die mit Wasser ein dunkel orangefarbenes Pulver gibt. Zweimal aus Aceton + Ligroin umkrystallisiert: Feine, braune Nadelchen, die bei 194° unter Zersetzung und Gasentwicklung schmelzen. Mit Eisenchlorid in wäßriger Lösung intensiv rote Farbe.

4,714 mg Subst.: 8,455 mg CO_2 , 1,590 mg H_2O . — 2,420 mg Subst.: 0,154 ccm N (24°, 769 mm).

$C_8H_7O_5N$ Ber. C 48,73 H 3,56 N 7,11
Gef. „ 48,92 „ 3,77 „ 7,40

2. γ -(3-Methoxy-phenoxy)-acetessigsäure-äthylester



Darstellung aus 3-Methoxy-phenoxy-essigsäureester, Chlor-essigsäureester und Zinkflittern nach Pfeiffer u. Hoyer¹⁾. Ausbeute an Rohprodukt, welches gleich weiter verarbeitet wurde, 67% d. Th.

3. 5(3-Methoxy-phenoxy-methyl)-hydantoin-5-essigsäure-äthylester

Über die Darstellung dieser Verbindung vgl. Pfeiffer u. Hoyer¹⁾. Besonders zweckmäßig ist folgendes Verfahren: Man gibt in einem Autoklaven zu einer Lösung von 15 g Cyankalium und 30 g Ammoncarbonat in 100 ccm Wasser 39 g rohen

¹⁾ P. Pfeiffer u. H. Hoyer, J. prakt. Chem. (2) 138, 72 (1933).

Methoxy-phenoxy-acetessigester, drückt 20 Atm. CO_2 auf und erhitzt 7 Stunden auf $70\text{--}80^\circ$. Nach dem Erkalten säuert man mit konz. Salzsäure an. Es scheidet sich dann ein Öl ab, das nach längerem Stehen zum Teil krystallin erstarrt. Man saugt das Reaktionsprodukt ab, wäscht die öligen Bestandteile mit Äther heraus, trocknet den Rückstand auf Ton und krystallisiert ihn aus Alkohol um. Farblose Krystalle vom Schmp. 132° . Ausbeute etwa $15\text{ g} = 28\%$ d. Th.

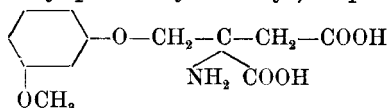
Im „offenen“ Verfahren ließ sich der Hydantoinester nicht darstellen.

Zur Gewinnung der freien Säure der Reihe wird eine Lösung von 1 g Hydantoinester in 50 ccm n/10-Kalilauge 30 Min. lang zum schwachen Sieden erhitzt; beim Ansäuern scheidet sich dann ein Öl ab, das bald krystallinisch erstarrt. Aus Aceton + Ligroin umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 154° . Ausbeute etwa 89% d. Th. Löslich in verdünnter Natronlauge und wäßrigem Ammoniak, auch in Aceton und Alkohol, kaum löslich in Ligroin und Äther.

0,0912 g Subst.: 7,75 ccm N (24° , 753 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$ Ber. N 9,52 Gef. N 9,68

4. α -(3-Methoxy-phenoxy-methyl)-asparaginsäure¹⁾,



Man erhitzt eine Lösung von 5 g „Hydantoinester“ in 75 ccm 40% -iger Kalilauge 40 Stunden lang in einem Silberkolben zum Sieden, säuert mit konz. Salzsäure an, dampft die Lösung zur Trockne ein, pulverisiert den gut getrockneten Rückstand und extrahiert ihn erschöpfend im Soxhlet mit abs. Alkohol. Die beim Verdunsten des Alkohols erhaltene rohe, ölige Aminosäure wird in wenig Wasser gelöst und die filtrierte Lösung stehen gelassen. Es krystallisieren dann allmählich etwa 2 g der Aminosäure als Dihydrat in recht reiner Form aus. Sollte die Krystallisation ausbleiben, was gelegentlich dann der Fall ist, wenn das Ausgangsmaterial nicht genügend rein ist, so wird die filtrierte Lösung mit einer konz. wäßrigen Lösung von

¹⁾ Vgl. hierzu auch P. Pfeiffer u. H. Hoyer, a. a. O.

8 g Bariumhydroxyd versetzt und die Flüssigkeit etwa 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt; dann wird das auskrystallisierte Bariumsalz der Aminosäure abfiltriert, mehrfach aus heißem Wasser umkrystallisiert und in wäßriger Aufschlammung mit der berechneten Menge Schwefelsäure versetzt. Der Bariumsulfatniederschlag wird nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad abfiltriert und das Filtrat stark eingeengt. Nach einigem Stehen krystallisiert dann das Dihydrat der Aminosäuren in farblosen, kugelig vereinten, spießartigen Nadeln aus, die aus wenig Wasser umkrystallisiert werden.

Die Aminosäure schmilzt als Dihydrat bei 114°, in wasserfreier Form bei 148—149°; sie ist leicht löslich in verdünnten Säuren und in wäßrigen Alkalien. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist zunächst farblos, färbt sich aber bei längerem Stehen rotviolett.

Hydrat.

0,4770 g Subst. verloren beim Erhitzen 0,0546 g H₂O. — 4,487 mg Subst.: 7,770 mg CO₂, 2,48 mg H₂O.

C ₁₂ H ₁₆ O ₆ N, 2H ₂ O	Ber. C 47,24	H 6,23	H ₂ O 11,80
	Gef. „ 47,30	„ 6,18	„ 11,45

Wasserfreie Verbindung.

4,230 mg Subst.: 8,300 mg CO₂, 2,150 mg H₂O. — 4,352 mg Subst.: 0,193 ccm N (18°, 758 mm).

C ₁₂ H ₁₆ O ₆ N	Ber. C 53,53	H 5,61	N 5,21
	Gef. „ 53,51	„ 5,69	„ 5,19

Sulfat. Das Sulfat der Aminosäure, erhalten mit verd. Schwefelsäure, bildet nach dem Umkrystallisieren aus Wasser farblose Krystalle vom Schmp. 214°.

5,296 mg Subst.: 7,135 mg CO₂, 2,340 mg H₂O. — 3,089 mg Subst.: 0,085 ccm N (23°, 773 mm). — 17,709 mg Subst.: 11,120 mg BaSO₄.

C ₁₂ H ₁₅ O ₆ N, H ₂ SO ₄ , H ₂ O	Ber. C 37,41	H 4,93	N 3,64	S 8,30
	Gef. „ 36,82	„ 4,95	„ 3,31	„ 8,62

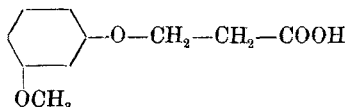
Bleisalz. Das Bleisalz der Aminosäure scheidet sich aus der wäßrigen Lösung der Aminosäure auf Zusatz einer wäßrigen Lösung von Bleiacetat als gelbliches, krystallinisches Pulver aus. Umfällen aus Pyridin mit Wasser.

3,124 mg Subst.: 2,003 mg PbSO₄. — 9,666 mg Subst.: 0,256 ccm N (20°, 755 mm).

C ₁₂ H ₁₅ O ₆ NPb	Ber. Pb 43,67	N 2,95	Gef. Pb 43,81	N 3,07
--	---------------	--------	---------------	--------

Aus einer Aufschlammung des Bleisalzes in abs. Alkohol läßt sich die Aminosäure mit Hilfe von Schwefelwasserstoff wieder zurückerhalten.

Einwirkung von Aluminiumchlorid. Wird eine Lösung von 0,3 g Aminosäure in wenig Nitrobenzol mit 0,6 g Aluminiumchlorid versetzt und dann 15 Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt, so tritt weitgehender Abbau ein. Versetzt man das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit verd. Salzsäure, äthert aus und dampft den Äther und das Nitrobenzol i. V. ab, so hinterbleibt ein krystallinisch erstarrendes Öl, das sich nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol nach Schmelzpunkt (81°), Mischschmelzpunkt und Löslichkeit als m-Methoxy-phenoxy-propionsäure



erwies.

Aktivierung der Aminosäure

Aus einer heißen Lösung von 3 g der inaktiven Aminosäure und 3,7 g Strychnin in 50 ccm Wasser krystallisiert beim Abkühlen das Monostrychninsalz der rechtsdrehenden Säure aus. Es wird aus 40 ccm Wasser umkrystallisiert. Farblose, kugelig vereinigte Nadeln, die an der Luft getrocknet werden. Das Salz wird bei 145° weich und schmilzt bei 153°. Ausbeute 3,2 g.

Hydrat.

4,857 mg Subst. verloren beim Erhitzen 0,525 mg H₂O.

C₃₃H₃₇O₈N₃, 4H₂O Ber. H₂O 10,67 Gef. H₂O 10,81

Wasserfreies Salz.

3,768 mg Subst.: 9,037 mg CO₂, 2,110 mg H₂O. — 3,428 mg Subst.: 0,204 ccm N (23°, 766 mm).

C₃₃H₃₇O₈N₃ Ber. C 65,67 H 6,14 N 6,97
Gef. „ 65,41 „ 6,27 „ 6,92

Der Drehungswert in wäßriger Lösung (22,80 mg lufttrockne Substanz gelöst in 1 ccm Wasser) betrug $[\alpha]_{21}^D = -18,42^\circ$.

Zur Darstellung der freien aktiven Säure löst man 3,2 g des Strychninsalzes in 175 ccm Wasser und gibt unter Eiskühlung 6,4 ccm n-KOH hinzu. Nach einigem Stehen filtriert man das ausgeschiedene Strychnin ab, neutralisiert das alkalische Filtrat mit 6,4 ccm n-HCl, dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand erschöpfend im

Soxhlet mit 200 ccm Alkohol. Beim Abdunsten des Alkohols hinterbleibt dann die rechtsdrehende Aminosäure als gelbes Öl. Nach dem Reinigen über das Bleisalz bildet die aktive Säure einen farblosen Sirup, der im Exsiccator allmählich glasartig erstarrt. Analysiert wurde eine bei Zimmertemperatur über P_2O_5 getrocknete Substanzprobe.

5,110 mg Subst.: 9,715 mg CO_2 , 2,620 mg H_2O . — 3,947 mg Subst.: 0,170 ccm N (20° , 758 mm).

$C_{12}H_{15}O_6N, \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 51,80	H 5,40	N 5,04
	Gef. „ 51,85	„ 5,74	„ 5,01

0,0998 g Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, gaben bei 20° im 1 dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $+0,13^\circ$; $[\alpha]_{20}^D = +13,03^\circ$.

0,1155 g Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, gaben bei 17° im 1 dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $+0,15^\circ$; $[\alpha]_{17}^D = +12,99^\circ$.

Aus dem Filtrat des Strychninsalzes der (+)-Form erhält man bei obiger Aufarbeitung die linksdrehende Aminosäure, ebenfalls als glasartiges Produkt, welches über Phosphorperoxyd getrocknet wird.

4,378 mg Subst.: 0,192 ccm N (20° , 758 mm).

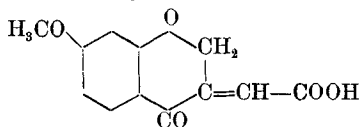
$C_{12}H_{15}O_6N, \frac{1}{2}H_2O$	Ber. N 5,04	Gef. N 5,10
-------------------------------------	-------------	-------------

0,0935 g Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, gaben bei 20° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $-0,11^\circ$; $[\alpha]_{20}^D = -11,76^\circ$.

0,1332 g Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, gaben bei 17° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $-0,16^\circ$; $[\alpha]_{17}^D = -12,01^\circ$.

Die linksdrehende Säure ist also etwas weniger optisch rein als die rechtsdrehende Säure.

5. Isoanhydrobrasilsäure,



Zur Darstellung der Isoanhydrobrasilsäure geht man von der γ (3-Methoxy-phenoxy)-citramalsäure aus, deren Gewinnung aus dem unter 4. beschriebenen Asparaginsäurederivat bereits von Pfeiffer und Hoyer¹⁾ angegeben ist.

Man versetzt 1,5 g der Methoxy-phenoxy-citramalsäure mit 30 ccm Acetylchlorid und erhitzt das Gemisch 4 Stunden lang zum Sieden. Dann dampft man das überschüssige Acetylchlorid

¹⁾ A. a. O. S. 75.

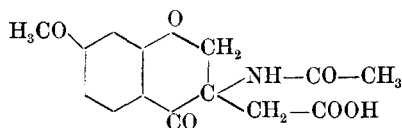
und die gebildete Essigsäure im Vakuum ab, trocknet den rotbraunen, öligen Rückstand etwa 1 Stunde im Vakuumexsiccator, kocht ihn dreimal mit je 75 ccm Schwefelkohlenstoff aus und engt die vereinigten Auszüge auf 50 ccm ein. Die Isoanhydrobrasilsäure krystallisiert dann in feinen, farblosen Nadeln aus, deren Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Schwefelkohlenstoff bei 136° liegt. Löslich in wäßrigen Alkalien; konz. Schwefelsäure löst zunächst farblos, beim längerem Stehen wird die Lösung intensiv rot. Eine wäßrige Permanganatlösung wird entfärbt.

1,222 mg Subst.: 2,771 mg CO₂, 0,460 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₅ Ber. C 61,54 H 4,30 Gef. C 61,84 H 4,21

0,0878 g Subst. verbrauchten bei der Titration 3,9 ccm n/10-KOH.
Ber. für eine einbasische Säure 0,0210 g KOH Gef. 0,0218 g KOH

6. 7-Methoxy-3-acetylamino-chromanon-3-essigsäure,



Inaktive Säure

a) Man gibt zur Lösung von 0,5 g Methoxy-phenoxy-methyl-asparaginsäure in 10 g Essigsäureanhydrid 0,5 g wasserfreies Natriumacetat, erhitzt das Gemisch 4 Stunden lang auf dem Wasserbad und arbeitet es entweder nach 1. oder 2. auf. Nach 1. dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und nimmt den Rückstand mit Wasser auf. Es hinterbleibt dann ein fast farbloser, fester Rückstand, der abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Ausbeute gegen 60%. Nach 2. gießt man das Reaktionsgemisch in etwa 150 ccm Wasser, worauf ein schwach gelbes Öl ausfällt, das nach wenigen Minuten erstarrt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute bis 80%. Das zweite Verfahren gibt bessere Ausbeuten und führt schneller zum Ziel.

b) Man erhitzt 1,5 g der „Asparaginsäure“ 4 Stunden lang mit 60 ccm Acetylchlorid zum Sieden, dampft auf dem Wasserbad ein und behandelt den öligen Rückstand mit Wasser. Er erstarrt nach kurzer Zeit zu einem festen Produkt, das abge-

saugt, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Ausbeute etwa 1 g.

Derbe, farblose Krystalle vom Schmp. 177—178°. Leicht löslich in Natronlauge und verdünntem wäßrigem Ammoniak; löslich in Benzol, Chloroform, Alkohol und Aceton; kaum löslich in Ligroin, Äther, Wasser und verdünnten Säuren. Konz. Schwefelsäure löst zunächst farblos auf. Beim Stehen färbt sich die Lösung tiefrot.

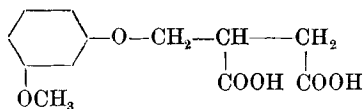
4,520, 5,034 mg Subst.: 9,465, 10,570 mg CO₂, 2,145, 2,340 mg H₂O.
— 3,234, 4,614 mg Subst.: 0,137 (20°, 763 mm), 0,203 (25°, 759 mm) cem N.

C ₁₄ H ₁₅ O ₆ N	Ber. C 57,31	H 5,16	N 4,78
	Gef. „ 57,11, 57,26	„ 5,31, 5,20	„ 4,96, 5,01

16,452 mg Subst. verbrauchten bei der Titration in wäßrigem Alkohol (25% H₂O) mit n/10-KOH 3,226 mg KOH; ber. für eine einbasische Säure 3,109 mg.

11,131 mg Subst. verbrauchten bei der Titration 2,151 mg KOH; ber. 2,155 mg.

Wird die Methoxy-phenoxy-methyl-asparaginsäure zunächst mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erwärmt und die Lösung zur Trockne verdampft, dann der Rückstand in Schwefelkohlenstoff aufgeschlämmt, mit Aluminiumchlorid versetzt und gekocht, so erhält man ebenfalls die cyclische Acetylaminosäure. Als Nebenprodukt tritt dann eine aus Alkohol + Ligroin in schönen, farblosen Krystallen krystallisierende Säure auf, die bei 184° schmilzt. Löslich in wäßrigen Alkalien, unlöslich in wäßrigen Säuren. Eine wäßrige Lösung von Kaliumpermanganat wird nicht entfärbt. Konz. Schwefelsäure löst zunächst farblos auf. Nach einigem Stehen wird die Lösung braunschwarz. Es liegt die bisher noch unbekannte Methoxy-phenoxy-methyl-bernsteinsäure der Formel:



vor.

Aluminiumchlorid hat also eine hydrierende Desaminierung hervorgerufen.

3,432, 5,180 mg Subst.: 7,170, 10,740 mg CO₂, 1,730, 2,650 mg H₂O.

C ₁₂ H ₁₄ O ₆	Ber. C 56,69	H 5,56
	Gef. „ 56,98 56,54	„ 5,64 5,72

0,0123 g Subst., gelöst in 0,1502 g Campher, gaben eine Gefrierpunktsdepression von $12,6^{\circ}$.

Ber. Mol.-Gew. 254 Gef. Mol.-Gew. 260

Kupfersalz der inaktiven Säure. Man versetzt eine alkoholische Lösung von 0,2 g der Säure mit einer wäßrigen Lösung von 0,16 g Kupferacetat. Beim Verdunsten der Lösung scheidet sich das Kupfersalz in kurzen, derben, grünblauen Krystallen aus. Umkrystallisieren aus Alkohol + Benzol. Leicht löslich in Wasser, Alkohol und Pyridin.

9,440 mg Subst.: 0,371 ccm N (24° , 769 mm).

$(C_{14}H_{14}O_6N)_2Cu$ Ber. N 4,32 Gef. N 4,57

Aktive Säuren

Man erhitzt ein Gemisch von 2 g der rechtsdrehenden Methoxy-phenoxy-methylasparaginsäure, 6 g wasserfreiem Natriumacetat und 40 ccm Acetylchlorid 5 Stunden lang zum Sieden. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein und behandelt den öligen Rückstand nach dem Erkalten mit Wasser. Nach kurzem Stehen erstarrt das Öl zu einer festen Masse, die nach dem Absaugen und Trocknen aus Alkohol umkrystallisiert wird. Farblose, kugelig vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt $172-174^{\circ}$. Ausbeute 1,8 g

3,335 mg Subst.: 7,025 mg CO_2 , 1,563 mg H_2O . — 3,879 mg Subst.: 0,165 ccm N (23° , 762 mm).

$C_{14}H_{15}O_6N$	Ber. C 57,34	H 5,12	N 4,78
	Gef. „ 57,45	„ 5,24	„ 4,92

Eine Lösung von 0,1663 g Subst. in 10 ccm abs. Alkohol zeigte bei 15° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $+0,16^{\circ}$; $[\alpha]_{15}^{D_0} = +9,62^{\circ}$.

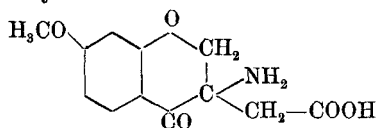
Ausgehend von der linksdrehenden Asparaginsäure läßt sich auf gleiche Weise die linksdrehende Methoxy-acetyl-amino-chromanon-essigsäure erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. $172-174^{\circ}$.

4,158 mg Subst.: 0,177 ccm N (24° , 761 mm).

$C_{14}H_{15}O_6N$ Ber. N 4,78 Gef. N 4,90

Eine Lösung von 0,1883 g Subst. in 10 ccm abs. Alkohol zeigte bei 15° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von $-0,18^{\circ}$; $[\alpha]_{15}^{D_0} = -9,56^{\circ}$.

7. 7-Methoxy-3-amino-chromanon-3-essigsäure

*Inaktive Säure*

Man schlämmt 0,6 g 7-Methoxy-3-acetylamino-chromanon-3-essigsäure in 8 ccm 2n-Salzsäure auf und erhitzt das Gemisch 4 Stunden zum Sieden. Nach dem Erkalten gibt man eine konz. wäßrige Lösung von 2,7 g Bariumhydroxyd hinzu, worauf sich das Bariumsalz der Aminosäure in Form von sternförmig gruppierten, farblosen Nadelchen ausscheidet. Man erwärmt das Ganze etwa 1 Stunde auf dem Wasserbad, filtriert das Bariumsalz ab und krystallisiert es aus viel siedendem Wasser um. Zur Analyse Trocknen i. V. im siedendem Xylol.

3,218, 2,188 mg Subst.: 0,130 (24°, 759 mm), 0,082 (23°, 759 mm) ccm N. — 3,388, 4,027 mg Subst.: 1,247, 1,486 mg BaSO₄.

(C ₁₂ H ₁₂ O ₅ N) ₂ Ba	Ber. N 4,70	Ba 21,55
	Gef. „ 4,64, 4,32	„ 21,66, 21,71

Zur Überführung in die freie Aminosäure versetzt man das Bariumsalz mit der berechneten Menge n/10-H₂SO₄ und erhitzt die Aufschlammung 1/2 Stunde zum schwachen Sieden. Dann wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Die Aminosäure hinterbleibt als ein farbloses, glasiges Produkt, das leicht gepulvert werden kann. Sie ist spielend leicht löslich in verdünnter Salzsäure und in verdünnter Natronlauge. Die zunächst farblose Lösung in konz. Schwefelsäure färbt sich nach längerem Stehen schwach rot.

4,787 mg Subst.: 9,975 mg CO₂, 2,350 mg H₂O. — 6,238 mg Subst.: 0,290 ccm N (17°, 762 mm).

C ₁₂ H ₁₃ O ₅ N	Ber. C 57,37	H 5,21	N 5,58
	Gef. „ 56,83	„ 5,49	„ 5,49

In krystallisierter Form kann man die Aminosäure dadurch erhalten, daß man gleichmolekulare Mengen der rechtsdrehenden und der linksdrehenden Form der Säure (vgl. weiter unten) in wenig heißem Wasser löst und die Lösung abkühlen läßt. Die inaktive Aminosäure krystallisiert dann in farblosen Nadeln aus. Der Schmelzpunkt ist unscharf; die Säure beginnt von etwa 140° ab unter Zersetzung zu schmelzen. Hat man einmal

Krystalle der inaktiven Säure zur Verfügung, so bereitet es keine Schwierigkeiten, sie direkt krystallisiert zu erhalten.

Titration der krystallisierten Säure

0,0529 g Subst. verbrauchten bei der Neutralisation 2,2 ccm n/10-KOH.

Ber. für eine einbasische Säure 0,0118 g KOH, Gef. 0,0123 g KOH

Kupfersalz. Das auf die übliche Weise mit Kupferacetat dargestellte Kupfersalz bildet nach dem Lösen in Pyridin und Wiederausfällen mit Alkohol oder Wasser ein dunkelolivgrünes Pulver.

16,920 mg Subst.: 0,749 ccm N (24°, 759 mm).

(C₁₂H₁₂O₅N)₂Cu Ber. N 4,96 Gef. N 5,08.

Aktive Säuren

Zur Darstellung der rechtsdrehenden Säure schlämmt man 0,6 g der rechtsdrehenden Methoxy-acetylamino-chromanon-essigsäure in 16 ccm n-HCl auf, erhitzt 1½ Stunden zum Sieden und versetzt die klare Lösung in der Wärme mit einer wäßrigen Lösung von 5,4 g Bariumhydroxyd. Es fällt dann sofort das Bariumsalz der rechtsdrehenden Aminosäure in krystallisierter Form aus. Zur Analyse Umkrystallisieren aus viel Wasser. Ausbeute 0,65 g.

Hydrat.

0,2663 g Subst. verloren beim Erhitzen 0,0690 g H₂O.

(C₁₂H₁₂O₅N)₂Ba, H₂O Ber. H₂O 2,75 Gef. H₂O 2,59

Wasserfreies Salz.

0,0836 g Subst.: 0,0307 g BaSO₄.

(C₁₂H₁₂O₅N)₂Ba Ber. Ba 21,55 Gef. Ba 21,61

Zur Überführung in die freie Säure versetzt man das Bariumsalz in wäßriger Aufschlammung mit der berechneten Menge Schwefelsäure. Beim Einengen des Filtrats des Bariumsulfat-Niederschlags scheidet sich die rechtsdrehende Säure in farblosen Nadeln aus. Sie wird aus wenig Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt unscharf; von etwa 152° ab langsame Zersetzung. Ausbeute 0,4 g aus 0,6 g aktiver Acetylaminosäure.

Hydrat.

0,2161 g Subst. verloren beim Erwärmen 0,0275 g H₂O.

C₁₂H₁₃O₅N, 2H₂O Ber. H₂O 12,54 Gef. H₂O 12,72.

Wasserfreie Substanz.

4,282 mg Subst.: 8,998 mg CO₂, 2,037 mg H₂O. — 4,362 mg Subst.: 0,202 (20°, 754 mm) ccm N.

$C_{12}H_{13}O_5N$	Ber. C 57,37	H 5,21	N 5,58
	Gef. „ 57,31	„ 5,32	„ 5,32

0,1689 g Subst. gaben in 10 ccm Wasser, bei 20° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von + 0,11°; $[\alpha]_{20}^D = + 6,51^\circ$.

Nach dem gleichen Verfahren erhält man, ausgehend von der linksdrehenden Acetylaminosäure, die linksdrehende freie Aminosäure.

3,458 mg getrocknete Subst.: 0,166 ccm N (20°, 764 mm).

$C_{12}H_{13}O_5N$	Ber. N 5,58	Gef. N 5,62
--------------------	-------------	-------------

0,1750 g Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, gaben bei 20° im 1-dm-Rohr mit Natriumlicht eine Drehung von - 0,11°; $[\alpha]_{20}^D = - 6,29^\circ$.

8. 7-Methoxy-3-oxy-chromanon-3-essigsäure (inaktive Brasilsäure)

a) Darstellung aus der inaktiven Acetylaminosäure

Man erhitzt 0,5 g Methoxy-acetylmino-chromanon-essigsäure in 8 ccm 2n-HCl zum Sieden, läßt erkalten und gibt unter Eiskühlung und Umschütteln langsam eine konz. wäßrige Lösung von 0,15 g Natriumnitrit hinzu. Es fällt dann die Methoxy-oxy-chromanon-essigsäure als bräunliches Öl aus; nach einigem Stehen setzt sich außerdem ein gelbliches, festes Produkt ab, das stickstoffhaltig ist. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit wenig Äther, um die Oxysäure in Lösung zu bringen, filtriert von dem gelben Produkt ab, gibt noch mehr Äther hinzu, hebt die ätherische Schicht ab und verdampft den Äther. Die rohe Oxysäure bleibt so als bräunliches Öl zurück.

Kupfersalz. Man versetzt die Lösung der rohen Säure in verdünntem Alkohol mit einer konz. wäßrigen Lösung von Kupferacetat. Das Kupfersalz scheidet sich dann als ein graugrünes Pulver ab. Gut löslich in Pyridin, schwer löslich in Wasser, Äther und Alkohol. Reinigen durch mehrmaliges Digerieren mit Wasser und Alkohol. Die Substanz ist stickstofffrei.

9,858 mg Subst.: 1,445 mg CuO.

$(C_{12}H_{11}O_6)_2Cu$	Ber. Cu 11,24	Gef. Cu 11,71
-------------------------	---------------	---------------

Bleisalz. Aus der Lösung der rohen Säure in verdünntem Alkohol erhält man mit einer konz. wäßrigen Lösung von Bleiacetat das normale Bleisalz der Säure als ein schwach gelbliches Pulver, das mehrmals mit Alkohol und Wasser digeriert, mit Äther gewaschen und bei 120° getrocknet wird. Es hat die Zusammensetzung $(C_{12}H_{11}O_6)_2Pb$.

9,904 mg Subst.: 4,263 mg PbSO_4 .

Ber. Pb 29,20 Gef. Pb 29,41

Versetzt man eine ätherische Lösung der rohen Säure mit einer konz. wäßrigen Lösung von Bleiacetat, löst das abgeschiedene und getrocknete Bleisalz in wenig Pyridin und fällt mit Wasser, so scheidet sich ein Bleisalz (gelbliches Pulver) von der anomalen Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{Pb}$ aus. Trocknen bei 120° .

3,092, 4,734 mg Subst.: 2,057, 3,153 mg PbSO_4 .

Ber. Pb 45,32 Gef. Pb 45,45, 45,51

Reine Oxysäure

Man schlämmt 150 mg des normalen Bleisalzes der Oxysäure, erhalten aus der Rohsäure, in Methylalkohol auf, erhitzt zum Sieden und leitet in das heiße Gemisch bis zum Erkalten Schwefelwasserstoff ein. Man filtriert den Niederschlag ab, behandelt die Bleisulfidrückstände noch zweimal mit Methylalkohol und Schwefelwasserstoff und dampft die vereinigten Filtrate i. V. bei gewöhnlicher Temperatur ein. Es hinterbleibt so die reine Oxysäure als schwach gelbliches Öl, das nach mehrstündigem Verweilen im Trockenschrank glasig erstarrt und dann leicht pulverisiert werden kann. Ausbeute etwa 100 mg. Schmelzpunkt des glasigen Produktes etwa 115° . Alle Versuche, die Säure zur Krystallisation zu bringen, waren vergeblich. Leicht löslich in wäßrigen Alkalien, relativ schwer löslich in Wasser.

3,540 mg Subst.: 7,355 mg CO_2 , 1,600 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6$ Ber. C 57,14 H 4,79 Gef. C 56,67 H 5,06

b) *Darstellung aus den aktiven Aminosäuren*

Man versetzt eine Lösung von 0,3 g der rechtsdrehenden Methoxy-amino-chromanon-essigsäure in 6 ccm 2 n-HCl unter Eiskühlung langsam mit einer konz. wäßrigen Lösung von 0,1 g Natriumnitrit. Beim Stehen über Nacht scheidet sich ein öliges Produkt ab, das mit schwach gelb gefärbten Krystallen durchsetzt ist. Man nimmt das Öl mit Äther auf und filtriert die krystallinische Substanz, die in Äther schwer löslich ist, ab.

Durch mehrmaliges Umkrystallisieren der krystallinen Substanz aus wenig Wasser unter Zusatz von etwas Tier-

kohle erhält man sie in Form nahezu farbloser Krystalle, die stickstofffrei sind und bei 196° schmelzen. In diesen Krystallen liegt die Perkinsche Anhydrobrasilsäure $C_{12}H_{10}O_5$ ¹⁾ vor, deren Schmelzpunkt zu $196\text{--}197^{\circ}$ angegeben wird. Ein Mischschmelzpunkt unserer Säure mit der synthetisch dargestellten Anhydrobrasilsäure zeigte keine Depression. Auch löste sich unsere Säure, wie die Anhydrobrasilsäure, in konz. Schwefelsäure farblos mit schwach bläulicher Fluorescenz.

Beim Verdunsten der obigen ätherischen Lösung bleibt die Oxysäure als Öl zurück. Krystallisationsversuche waren wiederum vergeblich. Man reinigt die rohe Säure über ihr Bariumsalz, indem man sie in der Siedehitze in wenig Wasser löst und zur Lösung die berechnete Menge Barytlaug gibt. Das Bariumsalz fällt sofort krystallin aus. Es wird abfiltriert, 2-mal aus Wasser umkrystallisiert und zur Analyse bei 100° i. V. getrocknet.

4,157 mg Subst.: 2,503 mg $BaSO_4$.

$C_{12}H_{10}O_5Ba$ Ber. Ba 35,40 Gef. Ba 35,44

Zur Überführung in die freie Oxysäure zersetzt man das Bariumsalz mit verd. Salzsäure und äthert das Reaktionsgemisch aus. Beim Verdunsten des Äthers hinterbleibt dann die reine Oxysäure als farbloses Öl, das nicht krystallisiert. Die Drehung der Oxysäure ist innerhalb der Versuchsfehler gleich Null. Es hat also bei dem Ersatz der NH_2 -Gruppe durch Hydroxyl Racemisierung stattgefunden.

Ganz entsprechend läßt sich auch die linksdrehende Aminosäure in die Oxysäure überführen. Nebenprodukt ist wiederum die Anhydrobrasilsäure vom Schmp. 196° . Das aus der rohen Oxysäure erhaltene krystalline, farblose Bariumsalz gab folgenden gut stimmenden Analysenwert:

3,458 mg Subst., getr. bei 100° i. V.: 2,088 mg $BaSO_4$.

$C_{12}H_{10}O_5Ba$ Ber. Ba 35,40 Gef. Ba 35,54

Wird das Bariumsalz mit Salzsäure zerlegt, so bildet sich die freie Oxysäure als farbloses Öl, dessen optische Aktivität innerhalb der Versuchsfehler gleich Null ist.

¹⁾ Vgl. Perkin u. Robinson, a. a. O.