

Abkömmlinge der Hemipinsäure

Von

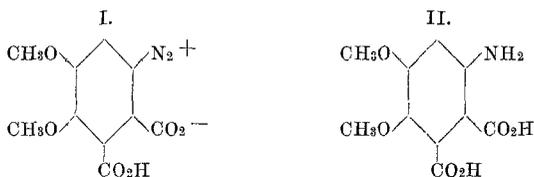
Franz Faltis und Fritz Kloiber

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Universitäts-Institut in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1929)

Es soll hier über einige bisher unbeschriebene Derivate der Hemipinsäure berichtet werden, des bekannten Abbauproduktes des Narkotins, deren Konstitution R. Wegscheider seinerzeit in eleganter Weise durch die Darstellung zweier Methyl-estersäuren endgültig festgelegt hat. Hiedurch ist die zweite in Betracht kommende symmetrischere Formel, die nur eine Methylestersäure vorhersehen läßt, für die erst später beim oxydativen Abbau des Papavarins durch G. Goldschmidt bekannt gewordene Metahemipinsäure reserviert geblieben.

Die neuen Abkömmlinge der Hemipinsäure wurden bei synthetischen Versuchen¹ erhalten, die zu einem oxydativen Abbauprodukt aus Isochondodendrin, einem Alkaloid der Pa-reirawurzel, führen sollten, welches der eine von uns seinerzeit erhalten und als Tricarbonsäure $C_{17}H_{14}O_6$ beschrieben hat². Die Untersuchungen nahmen ihren Ausgang von der altbekannten Diazohemipinsäure I³, welche durch Diazotierung der 6-Amino-hemipinsäure II bereitet wird. Diese Substanz, bisher nur in



Lösung oder in Form ihrer Salze bekannt³, wurde in feinen, hell bräunlich-gelben, mit 1 Mol H_2O kristallisierenden Nadelchen erhalten. Amorph hat sie bereits ein früherer Mitarbeiter des einen von uns, L. Gutlohn⁴, in Händen gehabt und ihr schön kristallisierendes, lebhaft gelb gefärbtes Anhydrid gewonnen, welches durch Auflösen der (amorph. oder krist.) Säure in siedendem Eisessig dargestellt werden kann.

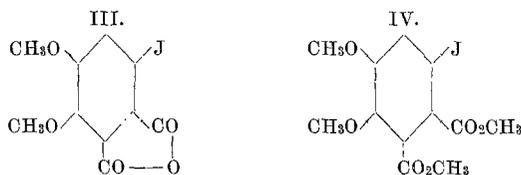
Die nur als Anhydrid erhältliche 6-Jod-hemipinsäure III vom Schmelzpunkt $190-191^{\circ}$ wurde durch Umsetzung der Diazohemipinsäure in stark schwefelsaurer Suspension mit Jod-

¹ Vgl. F. Faltis und H. Zwerina, Ber. D. ch. G. 62, 1929, S. 1034.

² F. Faltis und F. Neumann, Monatsh. Chem. 42, 1921, S. 330, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 130, 1921, S. 340.

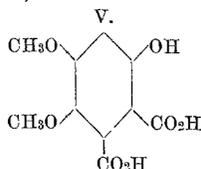
³ H. Grüne, Ber. D. ch. G. 19, 1836, S. 2302.

⁴ Dissertation, Graz 1922.



kalium dargestellt (ebenfalls von L. Gutlohn), ihr Dimethylester IV durch Behandeln mit Diazomethan als sehr langsam durchkristallisierendes Öl erhalten; die farblosen Kristalle schmelzen bei 62°. Das 6-Brom-hemipinsäure-anhydrid, das von F. Faltis und F. Zwerina bereits auf anderem Weg erhalten und beschrieben worden ist (l. c.), wurde auch aus Diazohemipinsäure nach Gattermann dargestellt; doch ist die Ausbeute hier wesentlich ungünstiger (20—25%), so daß der früher angewendete Weg vorzuziehen ist. Das 6-Chlor-hemipinsäure-anhydrid hingegen wurde nach dieser Methode mit befriedigender Ausbeute in Gestalt gelblich weißer Nadeln vom Schmelzpunkt 165—166° (aus Eisessig) erhalten.

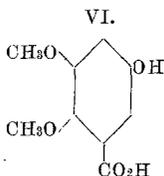
Als Verkoehungsprodukt der wässrigen Diazohemipinsäurelösung ist schon von H. Grüne (l. c.) die 6-Oxy-hemipinsäure V vermutet worden, da nach beendeter Stickstoffentwick-



lung die charakteristische blauviolette Eisenchloridreaktion einer *o*-Oxy-benzoesäure auftritt. Er hat die Substanz aber nicht isoliert. Ihre Reindarstellung war nicht einfach, die Zersetzung der wässrigen Lösung der Diazohemipinsäure ist bei möglichst tiefer Temperatur (85—90°) durchzuführen. Die Verkoehung bei der Temperatur der siedenden Lösung geht unter intensiver Verfärbung vor sich und liefert ein verschmiertes, stark gefärbtes Ausätherungsprodukt, das nicht zu reinigen ist. Der zur Isolierung der Substanz dienende Äther war besonders präpariert worden, um die superoxydischen Beimengungen vollständig zu zerstören. So konnte mit einer Ausbeute von 76% ein kristallisiertes Ausätherungsprodukt erhalten werden, welches durch Waschen mit Eisessig von anhaftendem Farbstoff fast vollständig befreit werden konnte und analysenrein war. Durch Umkristallisieren aus Eisessig konnte die Oxy-hemipinsäure in Form von etwas rötlich gefärbten Nadeln erhalten werden, wobei hier im Gegensatz zur Aminosäure keine Anhydrierung eintrat. Bei raschem Erhitzen der Substanz tritt stürmische Zersetzung bei 167° ein, jedenfalls unter CO₂-Abspaltung. Aus dem öligen Ätherester, der durch Behandeln der Substanz mit Diazomethan gewonnen wurde, konnte durch Verseifen mit alkoholischer Lauge die schön kristallisierende 3, 4, 6-Trimeth-

oxyphthalsäure (6-Methoxy-hemipinsäure) in Prismen (mit 1 Mol Wasser kristallisierend) vom Schmelzpunkt 216—217° erhalten werden.

Der Ersatz der Diazoniumgruppe durch Zyan und die Überführung des nicht gefaßten Nitrils durch Verseifen mit Salzsäure in 4, 5-Dimethoxy-benzol-1, 2, 3-trikarbonsäure ist bereits an anderer Stelle beschrieben worden⁵; nur bei Anwendung einer Lösung des Natriumsalzes der Diazohemipinsäure (bereitet durch vorsichtiges Auflösen von 1 Mol reiner Säure in verdünnter Lauge, die 1 Mol NaOH enthielt), konnte in befriedigender Ausbeute der gesuchte Körper erhalten werden. Trägt man dagegen eine wässrige Suspension der Diazohemipinsäure (ohne sie zu isolieren) in die Sandmeyer'sche Kupferzyanür-lösung ein, arbeitet man also in saurer Lösung, so entsteht als wesentlich leichter zu isolierendes zweites Produkt eine schön kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 186—188°, die sich als Oxy-dimethoxy-benzoesäure erwies. Sie war also dadurch entstanden, daß zum Teil statt des erwünschten Ersatzes der Diazogruppe durch Zyan ein solcher durch Hydroxyl eingetreten war (Bildung von Oxy-hemipinsäure), daß aber bei dem zur Verseifung des Nitrils notwendigen Kochen mit Salzsäure eine Carboxylgruppe abgespalten wurde, u. zw. wie in analogen Fällen die dem freien phenolischen Hydroxyl benachbarte. Es resultierte also 5-Oxy-2, 3-dimethoxy-benzoesäure VI



Im anderen Falle hätte die von F. Hemmelmayr⁶ beschriebene 6-Oxy-3, 4-dimethoxy-benzoesäure, erhalten durch Methylieren von Oxy-hydrochinon-karbonsäure mit Dimethylsulfat, entstehen müssen, die durch intensive blaue Eisenchloridreaktion ausgezeichnet ist und ähnlich wie Salizylsäure durch Diazomethan am phenolischen Hydroxyl nicht zur Asaronsäure (3, 4, 6-Trimethoxy-benzoesäure) aufmethylierbar ist⁷. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht das Fehlen jeder Färbung beim Versetzen der wässrigen Lösung der neuen Substanz mit Eisenchlorid; sie läßt sich auch sehr leicht mit Diazomethan in eine Trimethoxy-benzoesäure überführen, die durch den tieferen Schmelzpunkt sich von Asaronsäure unterscheidet. — Diese Substanz ist voraussichtlich auch durch Erhitzen der Oxy-hemipinsäure mit verdünnter Salzsäure zu gewinnen, doch

⁵ F. Faltis und F. Kloiber, Ber. D. ch. G. 62, 1929, S. 1041.

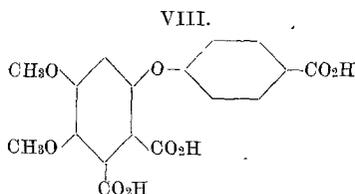
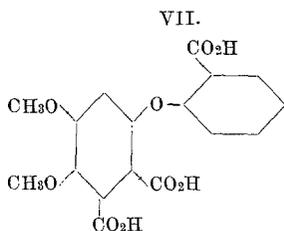
⁶ Monatsh. Chem. 35, 1914, S. 7 bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 123, 1914, S. 7

⁷ Zur Konstitution siehe F. Faltis und F. Neumann, Monatsh. Chem. 42, 1921, S. 339, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 130, 1921, S. 349.

wurde dieser Versuch wegen Substanzmangel nicht angestellt.

Die 5-Oxy-2,3-dimethoxy-benzoesäure gibt, wie erwähnt, mit Diazomethan behandelt, in quantitativer Ausbeute einen öligen Ätherester, der durch Verseifen die gut kristallisierende 2,3,5-Trimethoxy-benzoesäure vom Schmelzpunkt 101–102° (aus Wasser oder Benzol) liefert. Hiemit ist die Zahl der bekannten Trimethoxybenzoesäuren auf fünf gestiegen und nur die dritte vom Oxy-hydrochinon sich ableitende Säure, die 2,3,6-Trimethoxy-benzoesäure, noch nicht beschrieben.

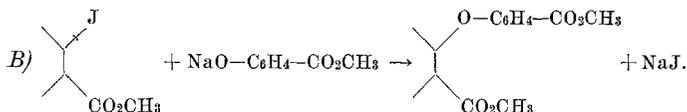
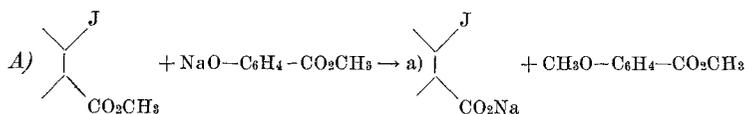
Die 6-Jodhemipinsäure war deshalb neuerlich dargestellt worden, weil L. G u t l o h n seinerzeit eine besondere Beweglichkeit des Jodatoms konstatiert zu haben glaubte (was sich bei der Nachprüfung nicht bestätigte) und daher versucht werden sollte, die Kuppelung des Jodhemipinesters mit Na-Salizylsäuremethylester nach U l l m a n n zur Diphenyläther-trikarbonsäure VII durchzuführen. Dies war bei Anwendung von Bromhemipinester nicht möglich gewesen⁸. Zuerst wurde die Kondens-



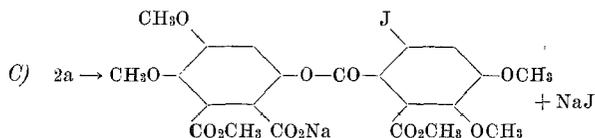
sation des Jodhemipinesters mit Na-*p*-oxybenzoesäureester auf dem Weg versucht, der bei Anwendung von Bromester glatt zur gewünschten Trikarbonsäure VIII geführt hatte. Aber trotz aller Variation der Versuchsbedingungen konnte als einziges esterartiges Produkt immer nur Anissäureester gefaßt werden, während die Parallelversuche mit Bromhemipinester wieder in ziemlich guter Ausbeute die gesuchte Säure VIII lieferten. Hierbei konnten die früher gemachten Angaben bezüglich Optimum der Temperatur und der Dauer des Erhitzens voll bestätigt werden. Als Nebenprodukt konnte auch bei diesen Versuchen etwas Anissäureester gewonnen werden.

Es scheint also bei Anwendung von Jodhemipinester (vielleicht infolge der Nachbarschaft des Jods zu einer Karbomethoxygruppe) die Reaktion *A* fast vollständig der erwarteten Umsetzung *B* den Rang abzulaufen.

⁸ F. Faltis und A. Zwerina, l. c.

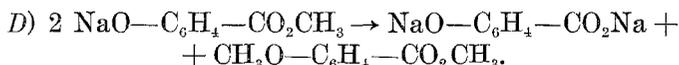


Die Umsetzung *A* tritt unter Berücksichtigung des Schwundes am Anissäureester bei der Kondensation, der an einem eigens durchgeführten Blindversuche unter genauer Einhaltung der Erhitzungsdauer und der Temperatur ermittelt wurde, bis zu 97% des möglichen Ausmaßes ein. Das Natriumsalz *a* wird entsprechend der tatsächlich konstatierten Bildung von Natriumjodid nach dem Schema *C* weiter



reagieren; das hierbei gebildete ätherunlösliche Natriumsalz gibt, wie nachgewiesen werden konnte, bei der alkalischen Verseifung Oxy-hemipinsäure (leicht erkenntlich an der blauvioletten Eisenchloridreaktion). Bei der Anwendung von Bromhemipinester tritt Umsetzung *B* zu 50–70% ein, Reaktion *A* zu ca. 30%, wie ein genau aufgearbeiteter Kondensationsversuch zeigte. Da das bromhaltige Natriumsalz unter NaBr-Abspaltung weiter reagieren kann (vgl. oben), geht die Menge des nachweisbar gebildeten Natriumbromids bis über 90% des theoretisch Möglichen hinauf.

Ein blinder Versuch mit dem Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäure-methylesters allein (freier Ester als Flußmittel) unter möglichster Gleichhaltung der Versuchsbedingungen bezüglich Dauer des Erhitzens und Temperatur ergab bei Anwesenheit von Kupfer als Katalysator, daß es auch hier zur Anissäurebildung kommt, u. zw. in annäherndem Ausmaß von 27% (korr.), jedenfalls auf Grund der dem Reaktionsverlauf *A* analogen Umsetzung *D*:



Die hier angenommene Umsetzung erinnert sehr an die alte Beobachtung von C. Graebe⁹, daß beim Eintragen von Na-

⁹ Liebigs Ann. 142, 1867, S. 327.

trium in siedenden Salizylsäure-methylester sich Methylsalizylsäure-methylester bildet¹⁰.

Ein blinder Erhitzungsversuch ohne Katalysator hingegen lieferte das angewendete Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters vollkommen unverändert zurück, ebenso den überschüssigen freien Ester bis auf den Sublimationsschwund desselben.

Kondensationsversuche mit Jod-Hemipinester und Natriumsalizylsäureester lieferten begreiflicherweise überhaupt kein brauchbares Ergebnis. Die Darstellung der gewünschten Reaktionsprodukte VII wäre wohl denkbar durch Kuppelung des Natriumsalzes des Esters der neudargestellten 6-Oxyhemipinsäure mit *o*-Brombenzoesäureester¹¹, war aber nach den Ergebnissen von F. Faltis und A. Troller von keinem besonderen Interesse mehr.

Beschreibung der Versuche.

(Unter Mitarbeit von L. Gutlohn und A. B. Gahlib Attia¹².)

Als Ausgangsprodukt diente Opiansäure, für deren kostenlose Überlassung wir der Firma E. Merck, Darmstadt, zum größten Danke verpflichtet sind. Bezüglich der Darstellung der Nitroopiansäure, die nach A. Claus und F. Predari¹³ in Eisessiglösung durchgeführt wurde, ist nur zu bemerken, daß es nicht ratsam ist, größere Mengen als 20 g auf einmal zu nitrieren, da die Ausbeute an Nitroopiansäure dadurch vermindert wird. Auch ist zu starkes Erhitzen der Eisessiglösung zu vermeiden, da sich hierbei mehr des nicht zu vermeidenden wasserunlöslichen Anteiles bildet, von dem schon R. Wegscheider¹⁴ vermutete, daß es sich um Nitroopiansäure-Anhydrid handelt. Dies wurde durch die Analyse dieser Substanz bestätigt; in Alkohol und Äther unlöslich, läßt sie sich aus siedendem Eisessig umkristallisieren: Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen bei 240—245° unter Zersetzung.

0·1207 g Substanz (bei 100° getr.) 0·2156 g CO₂, 0·0367 g H₂O

0·1648 g „ „ („ 100° „) 0·2911 g CO₂, 0·0500 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₁₃N₂. Ber. C 48·77, H 3·28%,

Gef. C 48·72, 48·17; H 3·40, 3·39%.

Auch andauerndes Erhitzen der Substanz mit Wasser bewirkte keine Veränderung derselben; ein Reduktionsversuch mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung unter den Bedingungen, die bei der gleich zu beschreibenden Reduktion der Nitroopiansäure zur Dimethoxyanthranil-karbonsäure eingehalten wurden, lieferte ebenfalls unveränderten Ausgangskörper zurück, wohl infolge seiner Unlöslichkeit in Wasser.

¹⁰ Vgl. auch G. Goldschmiedt und I. Herzig, Monatsh. Chem. 3, 1882, S. 126, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 91, 1882, S. 126.

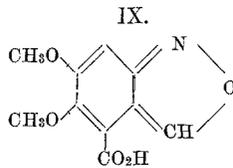
¹¹ Vgl. F. Faltis und A. Troller Ber. D. ch. G. 61, 1923, S. 245, denen die Durchführung einer analogen *o*-Kondensation geglückt ist und F. Ullmann, dem die Kuppelung von Derivaten der Salizylsäure mit Halogenbenzol zur Phenoläthersäure nur in schlechter Ausbeute (F. Ullmann und P. Sponagel, Liebigs Ann. 350, 1906, S. 106), wohl aber umgekehrt die Kondensation von *o*-Chlorbenzoesäurederivaten mit Phenolnatrium gut gelungen ist. (F. U. und Leon Pauchaud, Liebigs Ann. 350, S. 108, F. U. und K. Wagner, Liebigs Ann. 355, 1907, S. 361.)

¹² Dissertation Graz 1923.

¹³ J. prakt. Chem. (2), 55, 1897, S. 173.

¹⁴ Monatsh. Chem. 29, 1903, S. 742, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 117, 1903, S. 454.

3,4-Dimethoxyanthranil-2-karbonsäure (IX).



Die Darstellung dieser Säure, die in der Literatur unter der Bezeichnung Anhydro-aminohemipinsäure beschrieben ist, wird am besten auf folgende Art durchgeführt (nach L. Gutlohn): Je 10 g fein pulverisierter Nitroopiansäure werden in 250 cm³ Wasser suspendiert und zum Sieden erhitzt; dabei tritt nur teilweise Lösung ein. In die siedende Suspension gießt man eine Lösung von 21 g SnCl₂ in 80 cm³ konzentrierter Salzsäure auf einmal ein. Bei Wiedereintreten des Siedens beginnen alsbald die kleinen weißen Nadelchen des Reduktionsproduktes zu erscheinen, die dann in wenigen Sekunden das ganze Gefäß breitartig erfüllen. Unter stetem Umrühren wird noch weiter 20 Minuten erhitzt und der Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt. Die Substanz, die so in 80–90%iger Ausbeute erhalten wird, ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Aus Alkohol werden rein weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 183–184° (unter Zersetzung) erhalten.

6-Amino-hemipinsäure. (II.)

2 g Anthranilkarbonsäure werden in einer Lösung von 2 g Ätznatron in 8 cm³ Wasser im siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkelrote Lösung mit der berechneten Menge Schwefelsäure (1.4 cm³ konz. H₂SO₄ und 0.7 cm³ H₂O) unter guter Eiskühlung neutralisiert. Hierbei fällt die freie Hemipinsäure in amorpher Form aus und ballt sich mit dem mitausfallenden Natriumsulfat zu einem dicken Brei zusammen. Der Niederschlag wird kräftig abgepreßt, die noch stark mit Natriumsulfat verunreinigte Substanz mit 12, dann mit 7 und schließlich mit 5 cm³ kaltem Wasser verrieben und jedesmal gleich abgesaugt; dabei gingen immer hellere Filtrate ab, deren Schwefelsäurereaktion jedesmal schwächer wurde. Aus den wässrigen Filtraten kann durch Einengen nichts mehr gewonnen werden, da die Substanz beim Eindampfen der Lösung sich zersetzt, wie schon Grüne (l. c.) beobachtet hat. (L. Gutlohn.)

Schließlich blieb die Säure, in 5 cm³ Wasser suspendiert, über Nacht stehen und kristallisierte hierbei vollständig durch. Das Filtrat zeigte keine Schwefelsäurereaktion mehr. Die Säure war in diesem Zustand bereits analysenrein. Ausbeute 60%. Die so gewonnenen Nadeln, die 1 Mol. Kristallwasser enthalten, sind hell gelbbraun gefärbt. Bei 100° verliert die kristallisierte Säure

vollständig das Kristallwasser, wobei die Farbe in Mattgelb übergeht. Zwischen 110—130° geht die Säure in das lebhaft zitronengelb gefärbte Anhydrid über. Die Säure ist im Alkohol ziemlich leicht löslich; die wässrige Lösung ist gelb gefärbt und fluoresziert intensiv grün. Sie gibt mit Eisenchlorid eine gelbbraune, allmählich tief braunrot werdende Färbung; nach längerem Stehen setzt sich ein brauner Niederschlag ab. Der Schmelzpunkt der Säure ist identisch mit dem des Anhydrids. Er liegt je nach der Raschheit des Erhitzens zwischen 190 und 210° unter Zersetzung. Zwischen 120—130° kann man deutlich die Umwandlung der Säure ins Anhydrid im Schmelzpunktröhrchen durch den Farbenwechsel beobachten.

0·2068 g Substanz (im Vakuum gew.-konst.): 0·3544 g CO₂, 0·0942 g H₂O
 0·1752 g " (" " " "): 0·2972 g CO₂, 0·0832 g H₂O
 0·0880 g " (" " " "): verbr. z. Neutralisation 14·42 cm³ KOH
 0·0520 g " (" " " "): " " " 8·53 cm³ KOH
 (*f* = 0·04663).

C₁₀H₁₁O₆N·H₂O. Ber. C 46·31, H 5·06; CO₂H 34·74%.

C₁₀H₁₁O₆N. Ber. C 49·77, H 4·60; CO₂H 37·34%.

Gef. C 46·74, 46·26; H 5·10, 5·31; CO₂H 34·39, 34·43%.

0·2563 g krist. vak.-trock. Substanz gaben bei 100° 0·01695 g H₂O ab.

Ber. für 1 Mol Kristallwasser: H₂O 6·95%.

Gef. 6·61%.

Beim Erhitzen auf 130° gingen weitere 0·0179 g H₂O ab.

Gef.: H₂O 6·95%.

Setzte man bei obigem Versuch das Doppelte der berechneten Menge Schwefelsäure zu, trat nach vorübergehender Ausfällung nach einiger Zeit vollständige Lösung ein; nach zweitägigem Stehen fielen dann schöne kleine Nadeln aus (ca. 60%), die aus Methylalkohol sich umkristallisieren ließen (gelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz). Die so gewonnene Substanz zeigte nicht den charakteristischen Farbenumschlag in lebhaftes Zitronengelb beim Erwärmen auf 130°, sondern wurde allmählich braun und zersetzt sich stürmisch über 200°. Da sie in wässriger Lösung starke Schwefelsäurereaktion gab, lag jedenfalls das Sulfat der Aminohemipinsäure vor. Die Analysen stimmten annähernd auf (C₁₀H₁₁O₆N)₂H₂SO₄ (Attia).

6 - A m i n o h e m i p i n s ä u r e - a n h y d r i d .

Kristallisierte Aminohemipinsäure wird in wenig siedendem Eisessig gelöst. Aus der kalten Lösung kristallisieren lebhaft gelbgefärbte glänzende Nadeln aus. (L. Gutlohn.)

4·823 mg Substanz: 9·571 mg CO₂, 1·900 mg H₂O

18·215 mg " 36·09 mg CO₂, 6·62 mg H₂O

4·905 mg " 0·281 cm³ N (21°, 726 mm).

C₁₀H₉O₅N. Ber. C 53·80, H 4·07, N 6·28%.

Gef. C 54·12, 54·04; H 4·41, 4·07; N 6·35%.

Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure auf 6-Amino-hemipinsäure.

3.2 g Aminohemipinsäure wurden in 50 cm³ mit Chlorwassertoffgas gesättigtem Methylalkohol gelöst und fünf Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung schieden sich darin beim Umschütteln plötzlich in reichlicher Menge prächtig glitzernde Kristallnadeln ab, die sich als Aminodimethoxy-benzoesäuremethylester-chlorhydrat erwiesen (zirka 70% der Theorie). Die mit Äther gewaschenen und bei 100° getrockneten Kristalle gaben folgende Werte:

4.290 mg Substanz:	7.647 mg CO ₂ ,	2.311 mg H ₂ O
0.2805 g	„	0.1590 g AgCl (nach Carius)
0.1443 g	„	0.4074 g AgJ (nach Zeisel).
0.0892 g	„	0.2532 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₀H₁₃O₄N.HCl. Ber. C 48.47, H 5.70, Cl 14.32 OCH₃, 37.59%.

Gef. C 48.59, H 6.03, Cl 14.02 OCH₃, 37.29, 37.51%.

Es war also Abspaltung eines Carboxyls eingetreten, wahrscheinlich des der Aminogruppe benachbarten¹⁵, so daß die zugrunde liegende Aminodimethoxy-benzoesäure der später zu besprechenden Oxy-dimethoxy-benzoesäure in der Stellung der Substituenten entsprechen dürfte. (Attia.)

6-Diazo-hemipinsäure. (I.)

Die Darstellung dieses Körpers wurde gegenüber der Vorschrift von A. Grüne (l. c.) etwas modifiziert, wodurch sich die Ausbeute verbesserte. 12 g Dimethoxy-anthranil-karbonsäure werden mit 12 g Ätzkali (4 Mole) in 200 cm³ Wasser aufgelöst und vier Stunden lang im siedenden Wasserbad verseift. Zur erkalteten Lösung wird unter guter Kühlung die der angewendeten Kalilauge entsprechende Menge Schwefelsäure hinzugefügt, dann die äquivalente Menge Natriumnitrit (3.7 g) in wenig Wasser gelöst und schließlich tropfenweise unter stetem Rühren ein Viertel der oben angewendeten Schwefelsäuremenge (1:1 verd.) zufließen gelassen. Das Reaktionsgemisch bleibt dann 12 Stunden stehen, wobei sich der anfänglich feine Niederschlag in große glänzende Kristalle von Anhydro-diazo-hemipinsäure verwandelt. Die filtrierte Substanz wird mit Wasser gewaschen, um den letzten Rest von Schwefelsäure und Sulfat zu entfernen. Die glänzenden Blättchen verpuffen beim raschen Erhitzen.

6-Jodhemipinsäure-anhydrid. (III.)

20 g Dimethoxy-anthranil-karbonsäure werden in einer Lösung von 20 g Ätzkali in 110 cm³ Wasser im siedenden Wasserbad vier Stunden lang erhitzt. Nach dem Erkalten werden 40 cm³

¹⁵ Vgl. H. Grüne l. c. 2304, der bei der Reduktion von Nitrohemipinsäure mit Zinn und Salzsäure ebenfalls Bildung des Chlorhydrates einer Amino-Dimethoxybenzoesäure beobachtete.

konz. Schwefelsäure vorsichtig unter guter Eiskühlung hinzugefügt, wobei zum Teil Aminohemipinsäure (vielleicht als Sulfat) ausfällt. In die noch immer gut gekühlte, saure Lösung wird die berechnete Menge Natriumnitrit, in wenig Wasser gelöst, tropfenweise zufließen gelassen. Die Aminohemipinsäure geht dabei in Lösung und an ihrer Stelle scheidet sich teilweise Diazohemipinsäure aus. Nach Zerstörung des Überschusses von salpetriger Säure mit Harnstoff wird dem Reaktionsgemisch eine Lösung von 25 g Jodkalium in 100 cm^3 Wasser und 50 cm^3 konz. Schwefelsäure zugesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Stickstoffentwicklung scheidet sich ein dunkelgefärbtes Öl ab, das im Verlauf von zwei Tagen erstarrt. Der abgesaugte Niederschlag wird mit verdünnter schwefeliger Säure und dann mit Wasser gewaschen. Die gesammelten Filtrate und Waschwässer werden erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Lösung mit schwefeliger Säure geschüttelt; der Rückstand nach dem Abdunsten des Äthers ist gelblich gefärbt. Ausbeute insgesamt 19 g, d. i. rund 65% der Theorie. Das 6-Jod-hemipinsäure-anhydrid ist in diesem Zustand bereits analysenrein und zur weiteren Umsetzung verwendbar. Aus Eisessig kristallisiert es in schönen hellbräunlichen Nadeln oder aus konz. Lösung in braunroten derben Kristallen. (G u t l o h n.)

In feinen fast farblosen Nadeln wird das Anhydrid durch Fällen der azetonigen Lösung mit Wasser erhalten. Die Analysen sämtlicher Kristallisationen sowie auch des Rohproduktes ergaben übereinstimmend, daß 6-Jod-hemipinsäure-anhydrid vorliegt. Die freie Säure konnte nicht gefaßt werden. Löst man das Anhydrid in absolutem Alkohol auf, so bildet sich die Estersäure, wie die Titration zeigt. Auch beim Titrieren in 50%igem Alkohol erhält man zu niedrige Werte, erst nach andauerndem Kochen bekommt man Resultate, welche auf die Bildung des Dikaliumsalses aus dem Anhydrid stimmen.

Die Analysen wurden mit der im Vakuum über Schwefelsäure zur Gewichtskonstanz gebrachten Substanz durchgeführt:

0·1323 g	Substanz (Rohprodukt):	0·1730 g CO_2 ,	0·0290 g H_2O
0·1879 g	„ (aus Azeton):	0·2478 g CO_2 ,	0·0367 g H_2O
0·1876 g	„ (Rohprodukt aus Äther):	0·2489 g CO_2 ,	0·0338 g H_2O
0·1469 g	„ (Rohprodukt):	0·1019 g AgJ (nach Carius)	
0·1432 g	„ (aus Azeton):	0·1000 g AgJ (nach Carius)	
0·0485 g	„ (aus Eisessig):	verbr. nach längerem Kochen in 50 % igem Alkohol zur Neutralisation	7·09 cm^3 KOH ($f = 0·04149$)
0·02655 g	„ (aus Äther):	verbr. z. Neutr.	3·45 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·1843 g	„ („ „):	„ „ „	23·60 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·0779 g	„ („ Azeton):	„ „ „	10·12 cm^3 KOH ($f = 0·04663$)
0·05045 g	„ („ „):	„ „ „	6·52 cm^3 KOH ($f = 0·04663$).

$C_{10}H_7O_5J$ (Anhydrid). Ber. C 35·93, H 2·11, J 38·00, CO_2H 26·96 %.

$C_{10}H_9O_6J$ (Säure). Ber. C 34·09, H 2·58, J 36·06, CO_2H 25·57 %.

Gef. C 35·66, 35·97, 36·18; H 2·45, 2·19, 2·02; J 37·50, 37·75;

CO_2H 27·30, 27·28, 26·88, 27·27, 27·13 %.

Das Anhydrid, in absolutem Alkohol gelöst, gab folgende Werte:

0·0960 g	Substanz verbr. z. Neutr.	7·25 cm ³ KOH ($f = 0·04663$)
0·09245 g	„ „ „ „	7·05 cm ³ KOH ($f = 0·04663$)
0·1139 g	„ „ „ „	8·65 cm ³ KOH ($f = 0·04663$).

C₁₀H₇O₅J. Ber. CO₂H 13·48% f. d. Bildung des Kaliumsalzes der Estersäure aus dem Anhydrid.

Gef.: CO₂H 15·85, 16·01, 15·94.

Die gefundenen Werte liegen offenbar infolge partieller Verseifung um ca. 2% über dem theoretischen.

Der Schmelzpunkt der reinsten, aus Azeton erhaltenen Substanz liegt bei 190—191°.

Das Anhydrid ist, einmal kristallisiert, in Wasser, Soda-lösung, Benzol, Chloroform und Äther ziemlich schwer, in Alkohol und Azeton ziemlich leicht löslich. Aus der alkalischen Lösung fällt beim Ansäuern zunächst nicht aus; erst beim Einengen erhält man wieder das Anhydrid. Das Jod kann durch Kochen mit Alkali nicht abgespalten werden; auch Erhitzen mit alkoholischer Silbernitratlösung führt nicht zur Jodsilberab-scheidung.

6-Jod-hemipinsäure-dimethylester. (IV.)

Ein Mol Jod-hemipinsäure-anhydrid wird in eine konz. Lösung von 4 Mol Ätzkali in Wasser eingetragen. Zur gekühlten, dunkelrot gefärbten Lösung werden 4 Mol Dimethylsulfat hinzugefügt und eine Stunde lang kräftig geschüttelt, wobei sich das Reaktionsgemisch schwach erwärmt. Überschüssiges Dimethylsulfat wird durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad zerstört; der Ester ballt sich hiebei zu dunkeln Öltropfen zusammen. Nach dem Erkalten wird mit Soda alkalisch gemacht, rasch ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibende Rückstand, ein dunkel gefärbtes Öl, welches die letzten Spuren von Äther äußerst hartnäckig zurückhält, wird im Vakuum zur Konstanz getrocknet.

0·1438 g	Substanz:	0·2018 g CO ₂ ,	0·0424 g H ₂ O
0·1423 g	„	0·2021 g CO ₂ ,	0·0427 g H ₂ O
0·3856 g	„	0·2357 g AgJ	(nach Carius)
0·1595 g	„	0·3898 g AgJ	(„ Zeisel)
0·1551 g	„	0·3886 g AgJ	(„ „).

C₁₂H₁₃O₆J. Ber. C 37·89, H 3·45, J 33·40, OCH₃ 32·65%.

Gef. C 38·27, 38·73; H 3·30, 3·36; J 33·04; OCH₃ 32·29, 33·10%.

Rascher und mit quantitativer Ausbeute gelangt man bei Anwendung von Diazomethan zum Ziele: 1 g fein gepulvertes Jod-hemipinsäure-anhydrid wird unter Erwärmen in wenig absolutem Methylalkohol zur Estersäure gelöst, die Hauptmenge des überschüssigen Alkohols abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. In diese ätherische Lösung, die sich in

einer Kältemischung befindet, wird überschüssiger Diazomethan-Äther eingeleitet. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird von einer flockigen Abscheidung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand bleibt ein hellgefärbtes, dickes Öl zurück, welches ebenfalls mit großer Zähigkeit die letzten Reste Äther zurückhält. Nach monatelangem Stehen kristallisiert es teilweise durch. Der Schmelzpunkt der durch Abpressen auf einer Tonplatte vom Öl befreiten Kristalle liegt bei 62°.

6-Chlor-hemipinsäure-anhydrid.

4 g Dimethoxy-anthranil-karbonsäure wurden mit 4 g Ätzkali in 25 cm³ Wasser auf die übliche Art verseift. Die erkaltete Lösung wurde unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert, 1.3 g Natriumnitrit zugefügt und nach einiger Zeit der Überschuß an salpetriger Säure zerstört. Auf Zusatz von Kochsalz und Naturkupfer C trat eine nicht sehr lebhaft Stickstoffentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde daher schwach erwärmt. Da auch nach längerem Stehen kein Niederschlag aufgefunden war, wurde vom Kupferpulver abfiltriert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieb ein brauner Rückstand, der durch Waschen mit Eisessig gereinigt wurde. Ausbeute 2.5 g. Aus siedendem Eisessig umkristallisiert, wurde das Anhydrid in schönen, etwas gelblich gefärbten Nadelchen erhalten. Schmelzpunkt 165—166°.

4.760 mg Substanz (bei 100° getr.): 8.603 mg CO₂, 1.400 mg H₂O
 0.1457 g „ („ 100° „): 0.0880 g AgCl (nach Carius)
 0.1450 g „ („ 100° „): 0.2845 g AgJ (nach Zeisel)
 C₁₀H₇O₅Cl (Anhydrid): C 49.48, H 2.91, Cl 14.62, OCH₃ 25.58
 C₁₀H₉O₆Cl (Säure): C 46.06, H 3.48, Cl 13.61, OCH₃ 23.81
 Gef. C 49.29, H 3.29, Cl 14.94, OCH₃ 25.92%.

6-Brom-hemipinsäure-anhydrid in analoger Weise dargestellt (diazotiert in stark schwefelsaurer Lösung, Zusatz von Bromkalium und Naturkupfer C) erwies sich identisch mit dem von F. Faltis und K. Zwerina l. c. auf anderem Wege dargestellten Produkt (Mischschmelzpunkt). Nur ist die Ausbeute hier eine sehr unbefriedigende (—25%). Der daraus mit Diazomethan bereitete Ester kristallisierte bald vollständig durch, schmolz bei 52—53° und war wieder identisch mit dem früher beschriebenen, durch Methylieren mit Dimethylsulfat erhaltenen 6-Brom-hemipinsäure-dimethylester.

6-Oxy-hemipinsäure. (V.)

1 g reine, kristallisierte Diazo-hemipinsäure wird in 30 cm³ Wasser suspendiert und am Wasserbad erwärmt; bei 85—90° tritt eine lebhaft Stickstoffentwicklung ein, die unter Einhaltung der Temperatur von 90° (gemessen in der Lösung) bis zum vollständigen Verschwinden der Diazo-hemipinsäure anhält. Die Lösung ist schließlich braunrot gefärbt; sie wird nach dem Erkalten sofort erschöpfend ausgeäthert, u. zw. mit Äther, der auf folgende Art gereinigt worden ist: Eine Kaliumkugel und

ein gleich großes Natriumstück werden unter Petroleum zusammengeknetet. Die flüssige Legierung wird in 1 l Äther gebracht, der vorher mit Wasser fast gesättigt worden war. Unter lebhafter Reaktion, die den Äther beinahe bis zur Siedetemperatur bringt, werden alle Superoxyde zerstört. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit entwässertem Natriumsulfat und Verjagen des Äthers verbleibt ein rotbrauner fester Rückstand, der mit Eisessig verrieben und abgepreßt wird. Der größte Teil des Farbstoffes geht hierbei in Lösung, das so erhaltene Produkt wiegt 0.735 g, d. i. 76% der theoretischen Ausbeute. Die Substanz kristallisiert aus Eisessig, in dem sie nicht unbeträchtlich löslich ist, beim Einengen in etwas rötlich gefärbten schönen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist sehr von der Raschheit des Erhitzens abhängig: bei sehr raschem Erwärmen tritt bei 167° stürmische Zersetzung der Substanz ein (wahrscheinlich CO₂-Abspaltung). Bei langsamer Temperatursteigerung beobachtet man bei 194—196° ruhiges Durchschmelzen, nach Erweichen bei 175° und geringem Blasenwerfen bei 185°.

Die kristallisierte Oxy-hemipinsäure ist in kaltem Wasser schwer, in Alkohol leichter löslich. Die wässrige Lösung der Säure gibt mit Eisenchlorid, wie erwähnt, eine intensive blauviolette Färbung.

4.385 mg Substanz (aus Eisessig, bei 100° getr.): 7.850 mg CO₂, 1.640 mg H₂O
 4.200 mg " (" " " 100° "): 7.530 mg CO₂, 1.650 mg H₂O
 4.749 mg " (Rohprodukt, " 100° "): 8.650 mg CO₂, 1.740 mg H₂O
 0.1578 g " (aus Eisessig, " 100° "): 0.3098 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₀H₁₀O₇ (Säure). Ber. C 49.57, H 4.16, OCH₃ 25.63%.

C₁₀H₈O₆ (Anhydrid). Ber. C 53.56, H 3.60, OCH₃ 27.69%.

Gef. C 48.82, 48.90, 49.68; H 4.18, 4.40, 4.10;

OCH₃ 25.94%.

3, 4, 6 - Trimethoxy - phtalsäure.

0.75 g Oxy-hemipinsäure werden in absolutem Methylalkohol gelöst und mit Diazomethan (aus 7 cm³ Nitroso-methylurethan) vollständig aufmethyliert. Das Methylierungsprodukt war ein dickes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Substanz wurde daher durch Lösen in Alkohol, Hinzufügen des Zwei- bis dreifachen der berechneten Menge 2 n. Kalilauge, Abdestillieren des Alkohols und dreistündiges Erhitzen im lebhaft siedenden Wasserbad verseift. In der kalten Lösung trat auf Zusatz von konz. Salzsäure nur eine geringe Trübung auf. Die trübe Lösung wurde nun ausgeäthert: der geringe Rückstand der Ausätherung kristallisierte, mit Alkohol verrieben, durch. Aus der wässrigen Lösung schied sich inzwischen eine größere Menge bräunlicher durchsichtiger Kristalle aus; durch Einengen des Filtrates konnte eine neuerliche Kristallisation erhalten werden. Die verschiedenen Fraktionen erwiesen sich durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch. Ausbeute 0.6 g. Die Säure läßt sich aus Wasser gut umkristallisieren; die so gewonnenen farblosen durchsichtigen Pris-

men enthalten 1 Mol Kristallwasser und schmelzen bei 216 bis 217° ohne Zersetzung.

0·2106 g Substanz (im Vakuum gew.-konst.) gaben bei 100° 0·0139 g H₂O ab.
C₁₁H₁₂O₇. H₂O. Ber. für 1 Mol Kristallwasser: H₂O 6·57%.
Gef. 6·60%.

4·070 mg Substanz (bei 100° getr.): 7·710 mg CO₂, 1·780 mg H₂O
0·1221 g " (" 100° "): 0·3365 g AgJ (nach Zeisel).
C₁₁H₁₂O₇. Ber. C 51·54, H 4·73, OCH₃ 36·34%.
Gef. C 51·66, H 4·89, OCH₃ 36·41%.

2,3-Dimethoxy-5-oxy-benzoessäure. (VI.)

Wie schon berichtet, wurde bei den ersten Versuchen zur Darstellung der 4,5-Dimethoxy-hemimellitsäure die Diazohemipinsäure nicht isoliert, sondern das in der früher beschriebenen Weise (unter Vermeidung überschüssiger Mineralsäure) erhaltene Reaktionsgemenge, welches also freie Anhydro-diazohemipinsäure in feiner Verteilung enthielt, sofort zu der auf 70° erwärmten Kupferzyanürlösung (bereitet aus 1 Mol Kupfersulfat) zuzießen gelassen. Nach dem Verseifen des Nitrils durch Erhitzen mit Salzsäure wurde durch Ausäthern ein öliges Reaktionsprodukt erhalten, das mit einzelnen schönen Kristallen durchsetzt war. Diese konnten infolge ihrer Schwerlöslichkeit durch Waschen mit Alkohol vom Öl befreit werden. Beim Umkristallisieren des öligen Anteiles unter Zusatz von Tierkohle konnte als schwerer löslicher Anteil dieselbe Substanz herausgeholt werden. Die erwartete Trikarbonsäure selbst fällt erst nach starkem Einengen auf Zusatz von konz. Salzsäure aus. Auch durch Überführung des Säuregemisches in die Bariumsalze durch Behandeln mit überschüssigem Bariumkarbonat kann man eine Trennung erzielen, indem in den leichter löslichen Bariumsalzanteilen die Dimethoxy-oxy-benzoessäure angereichert ist. So konnte bis zu 20% von diesem Nebenprodukt erhalten werden. Ein ähnliches Resultat wurde auch erzielt, als einmal die Diazotierung der Anhydro-amino-hemipinsäure in salzsaurer Lösung (unter Anwendung 1 Mols überschüssiger Salzsäure) durchgeführt und dieses Reaktionsprodukt der Kupferzyanürlösung zugesetzt wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser, wodurch sie in schönen Tafeln erhalten wurde, schmolz die Substanz bei 186—188°; die wässrige Lösung gab mit Eisenchlorid keine Färbung.

0·0804 g Substanz (Rohprodukt, bei 100° getr.) verbr. z. Neutr. 4·67 cm³ KOH
(f = 0·09281)

0·0631 g Substanz (Rohprodukt, bei 100° getr.) verbr. z. Neutr. 3·51 cm³ KOH
(f = 0·09281)

4·243 mg Substanz (umkrist. bei 100° getr.): 8·480 mg CO₂, 1·935 mg H₂O

3·970 mg " (" " 100° "): 7·920 mg CO₂, 1·910 mg H₂O

0·1377 g " (" " 100° "): 0·3275 g AgJ (nach Zeisel).

C₉H₁₀O₅. Ber. CO₂H, 22·72, C 54·52, H 5·09, OCH₃ 31·32%.

Gef. CO₂H 24·26, 23·24; C 54·51, 54·41; H 5·10, 5·38;
OCH₃ 31·42%.

2, 3, 5-Trimethoxy-benzoesäure.

Bei der Methylierung der eben besprochenen Säure mit überschüssigem Diazomethan wurde nach dem Abdestillieren des Äthers wieder ein helles Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation zu bewegen war. Es wurde daher in der üblichen Weise mit 2 n. Kalilauge verseift. Die alkalische Lösung gab beim Ansäuern der Salzsäure einen dicken Brei weißer Nadeln. Die Substanz konnte aus Benzol oder Wasser umkristallisiert werden; in beiden Fällen erhält man schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 101—102°.

4·560 mg Substanz (im Vakuum gew.-konst.): 9·490 mg CO₂, 2·370 mg H₂O
 0·1162 g " (" " " "): 0·3867 g AgI (nach Zeisel)
 0·0789 g " (" " " "): verbr. z. Neutr. 2·60 cm³ KOH
 (*f* = 0·1424).

C₁₀H₁₂O₅. Ber. C 56·58, H 5·71, OCH₃ 43·87, CO₂H 21·22%.
 Gef. C 56·76, H 5·82, OCH₃ 43·96, CO₂H 21·12%.

Kondensationsversuche mit Jod- bzw. Bromhemipinsäureester und dem Natriumsalz des *p*-Oxy-benzoesäureesters nach Ullmann.

0·167 g Natrium wurden in wenigen cm³ absoluten Methylalkohols aufgelöst; dann wurden 2·83 g *p*-Oxy-benzoesäureester (1·11 g dem Natrium äquivalent, der Rest als Flußmittel) eingetragen und die Lösung zur äquivalenten Menge Jodhemipinester (2·66 g) gegossen, die sich in einem kleinen weithalsigem Rundkölbchen befand; das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsabschluß vorsichtig im Vakuum unter schwacher Erwärmung zur Trockene eingedampft. Nach Zusatz von 0·1 g Naturkupfer C und ebensoviel Kupferazetat wurde die Temperatur langsam von 120 auf 180° gesteigert, worauf bei dieser Temperatur 3—4 Stunden gehalten wurde. Gesamterhitzungsdauer 7—8 Stunden. Die Aufarbeitung geschah wie bei analogen, bereits beschriebenen Kondensationsversuchen. Als Ausätherungsrückstand (nach Entfernen des in Lösung gegangenen *p*-Oxy-benzoesäureesters durch Rückschütteln mit Lauge) wurden 0·93 g einer kristallinen Masse vom Schmelzpunkt 35—37° erhalten, die fast halogenfrei war. Der so gewonnene Ester wurde mit alkoholischer Lauge verseift und die abgekühlte alkalische Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert; hiebei fiel ein dichter weißer Niederschlag aus, der abfiltriert wurde; das Filtrat wurde erschöpfend ausgeäthert. Insgesamt konnten so 80—90% an freier Säure (bezogen auf den Ester) gewonnen werden.

Die Säure wurde aus heißem Wasser umkristallisiert und schmolz hierauf bei 181°. Der Mischschmelzpunkt mit der gleichzeitig hergestellten 3, 4-Dimethoxy-1, 1'-Diphenyläther-5, 6, 4'-Trikarbonsäure VIII, Schmelzpunkt 238°, zog sich von 160 bis 180° hinauf. Die beiden Substanzen waren also verschieden. Orien-

tierende Analysen des Rohproduktes hatten gezeigt, daß im verseiften Reaktionsprodukt auf eine Methoxygruppe ein Karboxyl entfallen muß:

0·1531 g Substanz 0·2244 g AgJ (nach Zeisel)
 0·0516 g „ verbr. z. Neutr. 6·75 cm³ KOH ($f = 0·04754$).
 Gef.: OCH₃ 19·36, CO₂H 27·99 %.

Es war also die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß bei der Kondensation von Jodhemipinsäureester Abspaltung einer Karboxylgruppe aus VIII nicht zu vermeiden war, die sonst erst bei der Behandlung von VIII mit siedender Jodwasserstoffsäure eintritt. Dagegen sprachen die Verbrennungswerte der gereinigten Säure und vor allem das Verhalten des Norproduktes, welches bei der Methoxybestimmung entstand. Es war in der Jodwasserstoffsäure leicht löslich, mußte daher durch Ausäthern gewonnen werden und zeigte keine Farbenreaktion mit Eisenchlorid. Es schmolz bei 205° und gab mit *p*-Oxy-benzoesäure gemischt keine Schmelzpunktdepression. Die Säure vom Schmelzpunkt 181° war also Anissäure:

0·1077 g Substanz (bei 100° getr.) 0·2467 g CO₂, 0·0492 g H₂O
 0·1751 g „ („ 100° „) 0·4011 g CO₂, 0·0793 g H₂O
 0·1177 g „ („ 100° „) 0·1751 g AgJ (nach Zeisel)
 0·0457 g „ („ 100° „) verbr. z. Neutr. 6·15 cm³ KOH ($f = 0·04754$).
 C₈H₈O₃ (Anissäure). Ber. C 63·13, H 5·30, OCH₃ 20·40, CO₂H 29·60 %.
 C₁₆H₁₄O₇ (Dikarbonsäure VIII—CO₂). Ber. C 60·36, H 4·44, OCH₃ 19·50,
 CO₂H 28·30 %.
 Gef. C 62·47, 62·47; H 5·11, 5·07; OCH₃ 19·65, CO₂H 28·80 %.

Um vollständig sicher zu gehen, stellten wir aus der gereinigten Säure durch dreistündiges Erhitzen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure den Ester dar. Zwei Drittel des Methylalkohols wurden abdestilliert, der Rest in kaltes Wasser gegossen und das Ganze mit Soda alkalisch gemacht. So wurde als Rückstand der sofort vorgenommenen Ausätherung eine gelbliche Kristallmasse vom scharfen Schmelzpunkt 46–47° und dem charakteristischen Geruch des Anisesters gewonnen.

Unter der Annahme, daß der Anissäureester seine Bildung der in der Einleitung angeführten Reaktion A verdankt, berechnet sich die Gesamtausbeute an diesem Ester, bezogen auf das Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters, auf 97%. In diese Berechnung ist der Schwund an Anisester einbezogen, der, wie zwei Versuche ergaben (s. unten), 0·24 g im Mittel beträgt. Der Ester ist nämlich unter den Bedingungen der Kondensation sehr stark flüchtig.

Die mit Äther ausgekochten Kondensationsrückstände wurden mit 2 n. Lauge verseift; die aus der angesäuerten Lösung isolierte, sehr unreine Substanz gab mit Eisenchlorid die charakteristische blauviolette Farbenreaktion der Oxyhemipinsäure.

Die gleichzeitig unter denselben Bedingungen durchgeführte Kuppelung von 2·25 g Bromhemipinester, 0·158 g Na

und 2·80 *g* *p*-Oxybenzoesäureester, wovon also 1·05 *g* als Natriumsalz vorlagen, lieferte nach Abdestillieren des Äthers, der zum Auskochen der Reaktionsmasse verwendet worden war, einen stark gefärbten, etwas verschmierten Rückstand von 1·437 *g*. Nach der wie üblich durchgeführten Verseifung konnte durch Ansäuern mit Salzsäure 0·25 *g* Substanz gewonnen werden; die erschöpfende Ausätherung der Mutterlauge lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser weitere 0·63 *g* Säure. Die beiden Fraktionen waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch. Ein gemeinsames Umkristallisieren lieferte ein Produkt, das nach Erweichen bei 226° bei 236—237° klar unter ganz schwachem Blasenwerfen schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit der von K. Zwerina (l. c.) früher dargestellten Säure VIII zeigte keine Depression. Die Ausbeute betrug 35%.

Da die Kondensation von Bromhemipinester zwar ein brauchbares Ergebnis geliefert hatte, die Ausbeute aber noch immer zu wünschen übrigließ, wurde nun unter den in der Arbeit von F. Faltis und K. Zwerina angegebenen milderer Bedingungen gearbeitet. Tatsächlich zeigte sich, daß bei dieser Arbeitsweise die Ausbeute an Säure VIII wesentlich ansteigt (auf ca. 50%) und daß in geringer Menge auch hier Anissäure nachgewiesen werden kann (korr. gegen 30%).

3·25 *g* Bromhemipinester wurden mit 0·391 *g* K und 3·759 *g* *p*-Oxybenzoesäureester (1·52 *g* als Kaliumsalz vorliegend) in wenig absolutem Methylalkohol aufgelöst und zur Trockene eingedampft. Nach Zugabe des Katalysators wurde bloß 3 Stunden im Ölbad von 150—170° erhitzt. Die Aufarbeitung war die gleiche wie früher. Das isolierte Kondensationsprodukt war bräunlich gefärbt und kristallisierte nach Verreiben mit Methylalkohol teilweise durch. Die Kristalle wurden abgesaugt und schmolzen nach dem Waschen mit Methylalkohol bei 100—103° (1·64 *g*). Die Verseifung des kristallisierten Anteiles wurde mit alkoholischer Lauge wie gewöhnlich durchgeführt und führte zu 1·3 *g* Säure vom Schmelzpunkt 226—227°. Beim Umlösen aus Wasser schied sich zuerst ein gelbes, dickes Öl ab, das bald kristallinisch erstarrte. Schmelzpunkt 235—238°, identisch mit Säure VIII. Sie kristallisiert, wie früher berichtet, mit 2 Mol Wasser und geht bei 100° in das Anhydrid über.

Die Mutterlauge von den Kristallen wurde getrennt verseift. Ausbeute 0·128 *g* vom Schmelzpunkt 150°, im wesentlichen Anissäure, da nach dem Behandeln mit siedender Jodwasserstoffsäure nur *p*-Oxybenzoesäure gewonnen werden konnte.

Die sauren Mutterlauge beider Verseifungen wurden erschöpfend ausgeäthert. Ausbeute 0·675 *g*. Das erhaltene Säuregemisch wurde aus Wasser umkristallisiert. Nach einiger Zeit schieden sich schwere Öltropfen ab, die nach 2 Tagen erstarrten und sich als Säure VIII erwiesen. (0·4 *g* vom Schmelzpunkt 225 bis 226°); der leichte, auf der Oberfläche der Lösung schwim-

mende Anteil (0.2 g) war Anissäure, wie durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt erwiesen werden konnte.

Ein Kondensationsversuch mit Jodhemipinester und dem Kaliumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters unter den gleichen Bedingungen lieferte wieder ausschließlich Anisester. Abschließend kann also gesagt werden, daß Jodhemipinester bei der Kondensation nach Ullmann nie das gewünschte Produkt VIII liefert.

Die Blindversuche, deren Ergebnisse bereits in der Einleitung behandelt sind, verliefen wie folgt:

Zuerst sollte festgestellt werden, ob und inwieweit das Natriumsalz des *p*-Oxybenzoesäureesters, für sich allein auf höhere Temperatur erhitzt, verändert wird: 0.304 g *p*-Oxybenzoesäureester wurden in einer Lösung von 0.040 g Na in absolutem Methylalkohol (entsprechend 0.265 g Ester) aufgelöst und im Vakuum unter Feuchtigkeitsabschluß eingedampft. Dann wurde das Gemisch 3 Stunden lang im Ölbad auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Wasser aufgenommen, wobei nicht alles in Lösung ging: 0.015 g des überschüssig angewandten Esters wurden so mit dem richtigen Schmelzpunkt zurückgewonnen. In das Filtrat wurde 1 Stunde lang Kohlenensäure eingeleitet, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der nach dem Trocknen 0.105 g wog. Durch Ausätherung der Mutterlauge wurden weitere 0.152 g gewonnen. Ätherrückstand sowie Fällung waren nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt reiner *p*-Oxybenzoesäureester. Die Differenz von 0.032 g auf die ursprüngliche Einwaage dürfte, abgesehen von unvermeidlichen Verlusten bei der Aufarbeitung, dem Wegdestillieren von *p*-Oxybenzoesäureester zuzuschreiben sein, der unter den Versuchsbedingungen merklich flüchtig ist. Es war also hier der ganze *p*-Oxybenzoesäureester unverändert zurückgewonnen worden.

Ein anderes Bild ergab ein Blindversuch unter Zugabe von Katalysator, Ansatz 0.174 g Na, 2.137 g *p*-Oxybenzoesäureester (also 0.987 g im Überschuß), 0.1 g Naturkupfer C, 0.1 g Kupferazetat; die Temperatur durch 4 Stunden von 120—180° langsam gesteigert, dann 3—4 Stunden bei 180° erhalten. Hier konnten nach der bei den Kondensationsversuchen beschriebenen Aufarbeitungsart als laugenunlösliche Substanz 0.1 g Anisester vom Schmelzpunkt 45° isoliert werden. Die Ausbeute an diesem Ester betrug also unter Berücksichtigung des Schwundes 0.34 g, d. i. 27%, bezogen auf den als Natriumsalz vorliegenden *p*-Oxybenzoesäureester. Daher ist wohl der Schluß berechtigt, daß Jodhemipinester, bei dessen Gegenwart die Ausbeute an Anisester gegen 100% beträgt, wesentlich an der Bildung von Anissäuremethylester beteiligt ist. Im übrigen wurde bei der restlichen Aufarbeitung *p*-Oxybenzoesäure bzw. *p*-Oxybenzoesäureester erhalten, während andere Substanzen nicht gefunden werden konnten.

Schließlich wurden noch Versuche angestellt, die den Verlust an Anisester bzw. *p*-Oxybenzoesäureester durch Abdestillieren aus dem Reaktionsgefäß während der Kondensation bestimmen sollten: Von 0.1731 g *p*-Oxybenzoesäureester waren nach achtstündigem Erhitzen von 120 bis 180° in einem kleinen Kolben derselben Größe und Art, wie er bei den Kondensationen benützt wurde, noch 0.1087 g vorhanden. 0.0644 g waren also wegsUBLIMIERT.

Beim Anisester (Einwaage 1.6 g) betrug der Verlust einmal 0.21 g, bei einem zweiten Versuch 0.27 g, im Mittel 0.24 g.