

Näheres zeigt der in der Asber'schen Buchhandlung, Unter den Linden No. 13, ausgelegte Plan der Vorträge; ebenda werden in den Tagen vom 19. bis 28. d. Mts. Meldungen wegen Verabfolgung von Zutrittskarten entgegen genommen werden. Der Preis einer für sämmtliche Vorträge gültigen Zutrittskarte beträgt 6 M.

Dr. E. Hartig,

Geh. Reg.-Rath, Professor
an der Königl. technischen Hochschule
zu Dresden,
Mitglied des Kaiserl. Patentamts.

Dr. J. Kohler,

Professor
an der Königl. Friedrich Wilhelms-
Universität zu Berlin.

Dr. Otto N. Witt,
Professor an der Königl. techn. Hochschule zu Berlin.

Der Vorsitzende begrüßt das in der Sitzung anwesende auswärtige Mitglied Hrn. Professor Auguste Béhal aus Paris.

Der Vorsitzende:

G. Kraemer.

Der Schriftführer:

A. Pinner.

Mittheilungen.

461. W. N. Nagai: Ueber das Paeonol.

(Aus dem Kaiserlich Japanischen hygienischen Untersuchungsamt; eingegangen am 1. October; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. Tiemann.)¹⁾

Aus einer in Japan und China vielfach verwandten Drogue, der Wurzelrinde von Paeonia Moutan ist von Martin und Yagi²⁾) im Jahre 1878 eine in weissen Nadeln krystallisirende Substanz von aromatischem Geruche isolirt, aber nicht näher charakterisirt worden.

¹⁾ Die wesentlichen Ergebnisse der Untersuchung des Paeonols habe ich im Namen des Hrn. Prof. Nagai der Gesellschaft bereits am 24. Mai 1886 in einem mündlichen Vortrage mitgetheilt und bei dieser Gelegenheit die von Hrn. Nagai dargestellten und mir freundlichst überlassenen einzelnen Präparate vorgezeigt. Ich verdanke der Güte des Hrn. Dr. Y. Tahara, eines Schülers und Mitarbeiters von Prof. Nagai, die Uebersetzung der von letzterem in den Berichten der Japanischen pharmaceutischen Gesellschaft (Jahrgang 1888, No. 77 und 81) veröffentlichten Abhandlungen über Paeonol, woraus ich die vorstehende Mittheilung für die Berichte zusammengestellt habe. Hr. Dr. W. Will ist auf den betreffenden Vortrag in einer kurzen Notiz über Paeonol, diese Berichte XIX, 1776, zurückgekommen. Ferd. Tiemann.

²⁾ Archiv der Pharmacie, Bd. X, 4. Heft.

Ich habe die Untersuchung dieser Substanz, welche ich aus dem weiter unten erläuterten Grunde Paeonol nenne, aufgenommen und dabei die nachstehenden Resultate erhalten:

Darstellung des Paeonols.

Die Wurzelrinde von *Paeonia Moutan* ist besonders an Bruchstellen häufig mit weissen, glänzenden, aromatisch riechenden Nadeln bedeckt, welche leicht von Aether gelöst werden. Die Krystalle bestehen aus Paeonol, welches der Drogue leicht und vollständig auf folgendem Wege entzogen werden kann:

Man erschöpft die fein gepulverte Wurzelrinde mit Aether und schüttelt den concentrirten Aetherauszug mit Sodalösung, welche daraus nur Verunreinigungen und nicht auch Paeonol aufnimmt. Dieses geht dagegen in Natronlauge über und wird daraus durch Schwefelsäure wieder in Freiheit gesetzt. Man extrahirt mit Aether und erhält beim Verdunsten desselben ein Oel, das nach kurzer Zeit zu einem Krystallbrei erstarrt. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol wird die Verbindung im reinen Zustande gewonnen.

Eigenschaften und Zusammensetzung des Paeonols.

Das Paeonol krystallisiert in farblosen, glänzenden Nadeln, welche bei 50° schmelzen; es ist mit Wasserdämpfen flüchtig, riecht aromatisch, schmeckt brennend, löst sich wenig in kaltem, leichter in heissem Wasser und leicht in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Eisenchlorid ruft in der wässerigen und alkoholischen Lösung eine rothviolette Färbung hervor, concentrirte Schwefelsäure löst die Substanz ohne Farbenveränderung auf. Paeonol wird nicht von Alkalimetallcarbonaten und Ammoniak, leicht aber von kaustischen Alkalien aufgenommen und gibt gut krystallisirende Alkalimetallsalze. Die Verbindung besitzt mithin einen phenolartigen Charakter und ist aus diesem Grunde Paeonol genannt worden. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel $C_9H_{10}O_3$.

Elementaranalyse:

	Theorie		Versuch		
C_9	108	65.06	64.69	64.60	64.50
H_{10}	10	6.02	6.40	6.60	6.42
O_3	48	28.92	—	—	—
	166	100.00			

Um die chemische Constitution des Paeonols zu ergründen, wurden folgende Versuche angestellt:

Kalischmelze.

Wenn man 1 Theil Paeonol mit 4 Theilen Kaliumhydrat unter Zusatz von wenig Wasser in einer Silberschale schmilzt, so färbt sich

die Masse anfangs röthlich, später unter lebhafter Gasentwickelung braun. Man erhält im Schmelzen, solange eine herausgenommene Probe bei dem Ansäuern mit Schwefelsäure noch Paeonolgeruch erkennen lässt.

Resacetophenon (Dioxyacetophenon),
 $C_6H_3 \cdot CO^1(OH)^2(OH)^4$.

Wenn man die erkaltete Kalischmelze in Wasser löst, die Lösung filtrirt und mit Schwefelsäure ansäuert, so scheiden sich nach einiger Zeit Krystallnadeln ab, welche auf einem Filter gesammelt und aus heissem Wasser umkristallisiert werden. Die so gereinigte Substanz bildet farblose, bei 142° schmelzende Nadeln, löst sich schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser, Alkohol und Aether, wird sowohl von kaustischen Alkalien als auch von Alkalimetallcarbonaten aufgenommen, giebt mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung eine weinrothe Färbung und zeigt alle Eigenschaften des von Nencki und Sieber¹⁾ durch Erhitzen eines Gemisches aus Resorcin, Eisessig und Zinkchlorid dargestellten Resacetophenons.

	Theorie	Versuch
C ₈	96	63.16
H ₈	8	5.26
O ₃	48	31.58
	152	100.00

α -Resoreylsäure, $C_6H_3 \cdot CO^1(OH)^2(OH)^4$.

Die von dem Resacetophenon abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit Aether erschöpf und der Aetherauszug zuerst mit Sodalösung, sodann mit Natronlauge behandelt.

Sodalösung nimmt daraus eine Säure auf, welche durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether isolirt und durch Umkristallisiren aus Wasser rein gewonnen wurde. Die so dargestellte Säure krystallisiert in langen, farblosen Nadeln, welche bei 201° unter Kohlensäureentwickelung schmelzen und deren wässerige Lösung durch Eisenchlorid dunkelroth gefärbt und durch Bleiacetat flockig gefällt wird. Silbernitrat erzeugt in der durch Ammoniak neutralisierten Lösung der Säure einen aus sternförmig gruppierten Nadeln bestehenden, nach der Formel C₇H₅O₄Ag zusammengesetzten Niederschlag.

¹⁾ Journ. für prakt. Chemie [2] 23, 147.

Silberbestimmung:

Ber. für C ₇ H ₅ O ₄ Ag	Gefunden
Ag 41.38	40.62 pCt.

Die betreffende Säure wird durch diese Versuche als 1, 2, 4-Di-oxybenzoësäure charakterisiert, welche von verschiedenen Forschern untersucht und von Tiemann und Parrisius¹⁾ als β -Resorcylsäure bezeichnet worden ist.



In die Natronlauge, mit welcher die oben erwähnte ätherische Lösung nach der Abtrennung der β -Resorcylsäure durch Natrium-carbonat geschüttelt wurde, gehen etwas Resacetophenon und Resorcin über, welche durch Umkristallisiren aus heissem Benzol von einander getrennt werden können. Das so dargestellte Resorcin zeigte alle für diese Verbindung charakteristischen Eigenschaften.

Durch die Kalischmelze wird Paeonol mithin in der Weise abgebaut: 1) dass an Stelle einer Methylgruppe Wasserstoff tritt und Resacetophenon entsteht; 2) dass ein Theil des gebildeten Resacetophenons zu β -Resorcylsäure oxydirt wird und 3) dass ein Theil der entstandenen β -Resorcylsäure in Kohlensäure und Resorcin zerfällt.

Zerlegung des Paeonols durch Jodwasserstoffsäure.

Wenn man Paeonol mit der zwanzigfachen Menge starker Jodwasserstoffsäure von 1.67 Volumgewicht im geschlossenen Rohre fünf Stunden lang bei circa 150° digerirt, so zerfällt es glatt in Jod-methyl und Resacetophenon. Das erstere wurde durch Destillation mit Wasserdampf, sowie Waschen mit Soda- und Natriumthiosulfatlösung isolirt und an seinem bei 45° liegenden Siedepunkte erkannt. Das letztere wurde durch Umkristallisiren des Destillationsrückstandes aus heissem Wasser gereinigt und an seinem bei 142° liegenden Schmelzpunkt und den nachstehenden analytischen Zahlen erkannt:

Berechnet	Gefunden
C 63.16	62.79 pCt.
H 5.26	5.64 »

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass das Paeonol ein methylirtes Resacetophenon²⁾, bezw. ein hydroxylirtes und methoxylirtes Acetophenon ist. Durch die Umwandlung in Resacetophenon ist die

¹⁾ Diese Berichte XIII, 2358.

²⁾ Es ist inzwischen Hrn. Dr. Y. Tahara (diese Berichte XXIV, 2459) gelungen, das Paeonol durch partielle Methylierung des Resacetophenons zu regeneriren. Ferd. Tiemann.

Stellung der beiden, dem Benzolkern anhaftenden Sauerstoffatome gegeben und unentschieden bleibt nur, ob die Methoxyl- oder Hydroxylgruppe sich in der Ortho- bzw. Parastellung befindet.

Um die Constitution des Paeonols auch nach dieser Richtung aufzuklären, habe ich versucht, die Kohlenstoffseitenkette desselben abzubauen.

Wie andere Phenole, erleidet auch das Paeonol unter der directen Einwirkung von Oxydationsmitteln, wie Chromsäure, Kaliumpermanganat u. s. w. eine tiefgreifende Zersetzung, wobei nur Kohlensäure, Oxalsäure und Essigsäure als fassbare Oxydationsproducte auftreten.

Ich habe daher zunächst Versuche zur Ersetzung des Wasserstoffs im Phenolhydroxyl des Paeonols durch Acetyl angestellt, und dabei die auffallende Beobachtung gemacht, dass das normale Acetyl-derivat des Paeonols nicht entsteht, wenn man die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat vornimmt. Statt dessen werden unter diesen Bedingungen zwei wohlcharakterisirte Verbindungen erhalten, von denen die eine bei 160°, die andere bei 130° schmilzt und über welche ich in einer anderen Mittheilung berichten werde¹⁾. Das normale Acetyl-derivat kann man dagegen unschwer auf folgendem Wege darstellen:



Gleiche Gewichtstheile von Paeonol und Essigsäureanhydrid werden circa 30 Stunden am Luftkühler digerirt. Das Reactionsproduct wird in einer Porzellanschale mit Wasser übergossen und das Gemisch behufs Verjagung der gebildeten Essigsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Man erhält dabei ein braunes Oel, welches nach einiger Zeit krySTALLINisch erstarrt und noch etwas unverändertes Paeonol enthält. Zur Entfernung des letzteren wird das zerkleinerte Reactionsproduct mit Petroleumäther von 55 — 57° Siedepunkt sorgfältig ausgewaschen, welcher das Paeonol aufnimmt und das Acetyl-derivat grösstentheils ungelöst zurücklässt. Durch Umkristallisiren aus Alkohol wird dieses in glänzenden, flachen Nadeln gewonnen, welche sich in Alkohol, Aether, Eisessig, wie auch in verdünnter Essigsäure lösen und bei 46.5° schmelzen. Eine alkoholische Lösung des von Paeonol vollständig getrennten Acetyl paeonols wird durch Eisenchlorid nicht mehr gefärbt.

¹⁾ Die chemische Constitution dieser Verbindungen wird voraussichtlich leicht aufzuklären sein, nachdem Hr. Dr. Y. Tahara (diese Berichte XXIV, 2462) die Beobachtung gemacht hat, dass die Carbonylgruppe des Paeonols sich mit Essigsäureanhydrid bei Anwesenheit von Natriumacetat ebenso wie die Formylgruppe der aromatischen Aldehyde condensirt. Ferd. Tiemann.

Elementaranalyse:

	Theorie		Versuch
C ₁₁	132	63.46	63.30
H ₁₂	12	5.77	6.24
O ₄	64	30.77	—
	208	100.00	

Umwandlung des Acetylpaonols in *p*-Methoxysalicylsäure,
 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{H})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$.

Dieselbe lässt sich bewerkstelligen, indem man Acetylpaonol in verdünnter Essigsäure löst, auf 1 Theil desselben 6 Theile Kaliumpermanganat (das Doppelte der theoretisch erforderlichen Menge), in 60 Theilen Wasser gelöst, allmählich hinzufügt und das Gemisch auf dem Wasserbade bis zur völligen Entfärbung der Flüssigkeit erwärmt. Die von ausgeschiedenem Mangansuperoxydhydrat abfiltrirte Lösung wird durch Extrahiren mit Aether von unangegriffenem Acetylpaonol befreit, auf ein geringes Volum eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Dieser hinterlässt beim Verdunsten einen ölichen Rückstand, welcher allmählich krystallinisch erstarrt. Er besteht aus *p*-Methoxyacetosalicylsäure: $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{H})(\text{OCOCH}_3)(\text{OCH}_3)$. Die letztere wird durch Umkristallisiren aus Alkohol in flachen, bei 140° schmelzenden Nadeln erhalten, welche sich leicht in Alkohol und Aether, schwer in kaltem und ziemlich leicht in heissem Wasser lösen. Die wässrige Lösung wird durch Eisenchlorid nicht gefärbt, woran man erkennen kann, dass die acetylierte Säure frei von der leicht daraus entstehenden *p*-Methoxysalicylsäure ist. Das Vorhandensein der Acetylgruppe in der Verbindung lässt sich durch Erhitzen derselben mit Alkohol und Schwefelsäure, wobei Geruch nach Essigäther auftritt, nachweisen.

Ich habe die acetylierte Säure nicht analysirt, sondern durch Verseifen mit Kalilauge daraus alsbald die *p*-Methoxysalicylsäure dargestellt, welche zuerst Tiemann und Parrisi¹⁾ durch partielle Methylierung der β -Resorcylsäure und später Körner und Bertoni²⁾ durch Erhitzen von Monomethylresorcinnatrium im Kohlensäurestrom erhalten haben.

Die von mir bereitete Säure stimmt mit den von diesen Forschern angegebenen Eigenschaften der *p*-Methoxysalicylsäure überein. Sie ist leichter in heissem als in kaltem Wasser löslich und wird von Alkohol wie Aether sehr leicht aufgenommen. Ihre wässrige Lösung wird

¹⁾ Diese Berichte XIII, 2376.

²⁾ Diese Berichte XIV, 847.

durch Eisenchlorid intensiv rothviolett gefärbt. Aus ihrer mit überschüssigem Ammoniak versetzten Lösung fällt Baryumchlorid ein basisches Baryumsalz, und aus der genau mit Ammoniak neutralisierten Lösung scheidet sich auf Zusatz von Silbernitrat das schwerlösliche normale Silbersalz ab, welches durch Umkristallisiren aus siedendem Wasser in weissen Nadeln gewonnen wird. Den Schmelzpunkt der *p*-Methoxysalicylsäure habe ich bei 156° beobachtet; Tiemann und Parrisius geben 154°, Körner und Bertoni 151.5° an.

Elementaranalyse:

	Theorie	Versuch		
C ₈	96	57.14	56.87	56.76
H ₈	8	4.76	5.10	5.56
O ₄	64	38.10	—	—
	168	100.00		

Silberbestimmung im Silbersalze:

Ber. für C ₈ H ₇ O ₄ Ag	Gefunden
Ag 39.27	38.65 38.77 pCt.

Constitution des Paeonols.

Das Paeonol ist, wie bereits dargethan wurde, ein methoxylirtes, hydroxylirtes Acetophenon und zwar ein methylirtes Resacetophenon. Durch die Ueberführung in *p*-Methoxysalicylsäure wird das Paeonol als *p*-Methoxy-*o*-oxyacetophenon C₆H₃(COCH₃)¹(OH)²(OCH₃)⁴ charakterisiert.

Das Paeonol ist ein Phenolketon, es verbindet sich jedoch nicht mehr mit saurem, schwefligsaurem Natrium und verhält sich in dieser Hinsicht ähnlich wie andere hochconstituirte Ketone z. B. das Acetophenon, welches ebenfalls eine Doppelverbindung mit Natriumbisulfit nicht mehr eingehet.

Bei der Ausführung der beschriebenen Versuche habe ich mich der ausdauernden und geschickten Unterstützung des Hrn. Dr. Y. Tahara zu erfreuen gehabt, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.