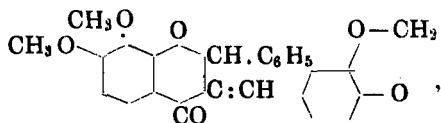


Das Piperonal-3.4-Dimethoxy-flavanon,



scheidet sich aus einer alkoholischen Lösung in gelben, kleinen Säulen vom Schmp. 185° ab. Es wird von concentrirter Schwefelsäure mit fuchsinrother Farbe gelöst.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6$. Ber. C 72.11, H 4.80.
Gef. • 71.76, • 5.08.

Bern, Universitätslaboratorium.

484. Eduard Knorr: Active *p*-Methoxy-mandelsäuren.

[Mittheilung aus dem chem. Lab. d. kgl. Akademie d. Wissenschaft. zu München.]

(Eingegangen am 25. Juli 1904.)

Die Frage, in welchen Fällen der Eintritt der Methoxylgruppe in das Benzol die Eigenschaften desselben ändert, ist in mehrfacher Beziehung von Interesse.

So weiss man seit langer Zeit, dass die Substituirbarkeit des Benzols durch Methoxylierung in hohem Grade gesteigert wird, während Ostwald gefunden hat, dass die Leitfähigkeit der Benzoësäure durch Umwandlung in Anissäure nur wenig verändert und zwar vermindert wird, indem K für Benzoësäure 0.0060, für Anissäure 0.0032 ist.

Diese Beziehungen haben an Interesse gewonnen, seitdem Baeyer und Villiger (diese Berichte 35, 3013 [1902]) beobachtet haben, dass die Basicität des Triphenylcarbinols durch Eintritt von Methoxylgruppen in enormem Maasse gesteigert wird, und ich habe deshalb auf Veranlassung von Baeyer untersucht, welche Veränderung in der Drehung der Polarisationsebene des Lichtes stattfindet, wenn man die Mandelsäure in der Parastellung methoxylirt.

Das Resultat war, dass die Veränderung in der Drehung ähnlichen Regelmässigkeiten folgt wie die Leitfähigkeit, da die activen *p*-Methoxymandelsäuren das Licht weniger drehen als die activen Mandelsäuren selbst.

Racemische *p*-Methoxy-mandelsäure.

Tiemann und Köhler (diese Berichte 14, 1976 [1881]) haben die Anismandelsäure durch Verseifung von Anisaldehydcyanhydrin mit Salzsäure dargestellt. Die Ausbeute betrug höchstens 10 pCt., und

die Säure war nicht rein, da sie bei 93° schmolz und sich an der Luft veränderte, während die reine Säure bei $108-109^{\circ}$ schmilzt und völlig beständig ist.

Zur Darstellung der *p*-Methoxymandelsäure verfährt man am besten so, dass man aus dem Cyanhydrin nach Pinner den salzauren Imidoäther darstellt und diesen verseift.

Anisaldehyd-cyanhydrin.

Dieser Körper ist zuerst von Erlenmeyer und Schäuffelen (Sitzungsberichte der kgl. Akad. d. Wissensch. 1877, 274) dargestellt worden.

In einem kleinen Stutzen werden 16 g Cyankalium mit Wasser angefeuchtet und mit 27.2 g Anisaldehyd übergossen. Unter guter Eiskühlung lässt man allmählich 17.5 ccm Salzsäure vom spec. Gewicht 1.185 unter beständigem Rühren zutropfen. Die Temperatur soll nicht über 16° steigen.

Die Reactionsmasse erstarrt am Schluss zu einem festen, weissen Brei, der sich beim Stehen unter Rothfärbung zu zersetzen beginnt. Um diese Zersetzung möglichst zu vermeiden, nimmt man sofort mit Aether auf und trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat. Das Anisaldehydcyanhydrin hinterbleibt beim Verdunsten des Aethers im Vacuum in krystallinischer Form und kann durch Streichen auf Thon und Waschen mit Gasolin völlig gereinigt werden. Die Ausbeute an reinem Cyanhydrin schwankt bei diesem Verfahren zwischen 12—14.4 g (= 44 pCt. der Theorie).

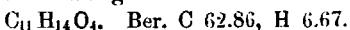
Das Cyanhydrin krystallisiert in concentrisch gruppirten Prismen, welche bei $66-67^{\circ}$ schmelzen, besitzt einen stechenden Geruch, ist leicht löslich in Alkohol, Aether und Benzol, schwer löslich in Gasolin und Wasser. Aus Benzol oder Aether krystallisiert es nach vorsichtigem Zusatz von Gasolin. In reinem Zustand ist es bei Feuchtigkeitsabschluss haltbar.

Salzaurer Imidoäther.

Das Cyanhydrin wird in einem Kölbchen mit der berechneten Menge wasserfreien Alkohols übergossen und durch Zugabe von absolutem Aether zur völligen Lösung gebracht. Unter Eiskühlung leitet man sorgfältig getrocknete Salzsäure in die Lösung ein, bis die Gewichtszunahme etwas über ein Molekül Salzsäure beträgt. Man lässt das gut verschlossene Kölbchen noch einige Zeit in Eis stehen, wobei der Inhalt völlig krystallinisch erstarrt. Das Gefäß wird dann über Aetznatron und Schwefelsäure gebracht. Nachdem alle überschüssige Salzsäure entfernt ist, löst man den Kolbeninhalt in Wasser und sammelt den ölig ausgeschiedenen Säureester nach eintägigem Stehen mit Aether.

Durch Destillation im Vacuum und Umkrystallisiren aus Wasser oder Ligroin erhält man den *p*-Methoxy-mandelsäureester in nadelförmigen Krystallen, welche bei $47-48^{\circ}$ schmelzen.

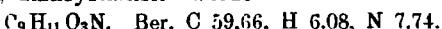
Für die Analyse wurde er aus Wasser umkristallisiert und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.



Gef. » 62.93, » 6.87.

Als Nebenprodukt erhält man *p*-Methoxy-mandelsäure-amid in seideglänzenden Blättchen vom Schmp. 163—164°. Derselbe wurde zuerst von Tiemann und Köhler in nicht ganz reinem Zustand (diese Berichte 14, 1977 [1881]) erhalten.

Es ist unlöslich in kaltem Wasser, Gasolin und Aether, löslich in Alkohol und kann aus heißem Wasser, dem man am besten etwas Alkohol zusetzt, umkristallisiert werden.



Gef. » 59.64, » 6.30, » 7.80.

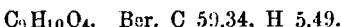
Durch Kochen mit Alkohol und Kalilauge wird das Amid zur *p*-Methoxy-mandelsäure verseift.

Racemische *p*-Methoxy-mandelsäure.

Zur Darstellung der *p*-Methoxy-mandelsäure löst man den rohen Ester in alkoholischer Kalilauge, setzt Wasser zu, bis Trübung eintritt und erhitzt unter allmählicher Zugabe von starker Kalilauge ca. 5 Stunden am Rückflusskühlern.

Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird die alkalische Lösung zur Entfernung von Anisaldehyd mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, hierauf mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat mit Aether öfters ausgezogen. Die *p*-Methoxy-mandelsäure hinterbleibt beim Abdampfen des Aethers krystallinisch und ist nach zweimaligem Umkristallisieren ans Benzol völlig rein. Die Ausbeute an reiner Säure beträgt 67—72 pCt. der Theorie.

Die Säure ist völlig haltbar. Sie krystallisiert in farblosen Blättchen und schmilzt bei 108—109°. Sie kann auch aus Wasser oder Aether-Ligroin umkristallisiert werden. In Alkohol und Aether ist sie leicht löslich. Die Ebene des polarisierten Lichtes dreht sie nicht. Mit conc. Schwefelsäure tritt allmählich Rothfärbung ein.



Gef. » 59.10, » 5.57.

Spaltung der racemischen *p*-Methoxy-mandelsäure in die beiden optisch-aktiven Isomeren.

Lewkowitsch (diese Berichte 16, 1574, 2721 [1883]) hat die Mandelsäure mittels des Cinchoninalzes gespalten. Rimbach (diese Berichte 32, 2385 [1899]) verbesserte darauf die Methode von Lewkowitsch und bewies, dass die synthetische Mandelsäure nicht ein Gemenge der aktiven Säuren, sondern ein Racemkörper ist. Ich habe mich im wesentlichen der Rimbach'schen Methode bedient. Erschwert wurde die Trennung dadurch, dass die Löslichkeitsdifferenz

der Cinchoninsalze bei der methoxylirten Mandelsäure sehr viel geringer ist als bei der Mandelsäure. Ist man aber in Besitz des Salzes der *d*-Säure, so ist die Spaltung leicht durchführbar.

Nachdem man sich durch fractionirtes, oft wiederholtes Umkristallisiren der Cinchoninsalze das Salz der *d-p*-Methoxymandelsäure verschafft hat, verfährt man am besten folgendermaassen: Man löst die inactive Säure in der 50-fachen Menge Wasser warm auf, giebt die berechnete Menge aus Alkohol umkristallisierten Cinchonins zu und erwärmt unter öfterem Schütteln auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung. Von Spuren ungelösten Cinchonins wird heiss abfiltrirt. In die noch heisse Lösung trägt man Krystalle des *d-p*-methoxymandelsauren Cinchonins ein und sorgt durch sofortige Kühlung dafür, dass sich die Impfkristalle nicht lösen. Nach einigen Stunden ist reichliche Kristallabscheidung eingetreten, von der die Mutterlauge abgegossen wird. Diese erste Kristallisation besteht, wie die optische Prüfung der in Freiheit gesetzten Säure ergibt, vorwiegend aus dem Salz der Rechtssäure. Bei weiterem Stehen der abgegossenen Lösung tritt eine zweite Kristallisation ein, welche vorzugsweise das Salz der Linkssäure enthält. Die aus der Mutterlauge in Freiheit gesetzte Säure dagegen ist optisch inaktiv.

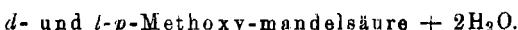
Durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure, Aussalzen mit Ammoniumsulfat und Aufnahme mit Aether werden die Säuren in Freiheit gesetzt und nach dem Umkristallisiren aus Benzol in wässriger Lösung optisch untersucht. Hierauf werden die Säuren getrennt wieder in die Cinchoninsalze übergeführt, und man wiederholt diese Operationen so lange, bis keine Erhöhung der Drehung mehr eintritt und auskristallisiertes Salz und Mutterlauge Säuren von gleich grossem Drehvermögen liefern.

Löslichkeit der Cinchoninsalze:

100 ccm H_2O lösen bei 10° 0.506 g *d*-Salz,
 » » » » » 0.637 g *l*-

Die Cinchoninsalze verwittern an der Luft. Nach dem Trocknen schmilzt das *d*-Salz bei 160° , das *l*-Salz bei $174-175^{\circ}$.

Die beiden activen Säuren schmelzen bei $104-105^{\circ}$. Aus Wasser kristallisiren sie in grossen, monoklin-sphenoïdischen Krystallen, welche 2 Moleküle Krystallwasser enthalten. Hr. Dr. F. Zambonini aus Turin hatte die Güte, die krystallographische Messung der Säuren im Institut von Hrn. Prof. Groth auszuführen.



Spec. Gewicht 1.340.

Monoklin-sphenoïdisch.

$$a:b:c = 1.4199:1:2.1314, \beta = 100^{\circ} 44'.$$

Beobachtete Formen: (001), (100), (101), (110), (101̄), nach Axe b verlängert.

$$(110) : (100) = 54^{\circ} 22'$$

$$(100) : (001) = 79^{\circ} 14'$$

$$(001) : (101) = 49^{\circ} 2'$$

Spaltbar nach (100). Ebene der opt. Axen (010).

racem. p-Methoxymandelsäure (wasserfrei aus Aether).
Spec. Gewicht 1.896.

Monoklin-prismatisch.

$$a:b:c = 1.7997:1:3.6820, \beta = 108^\circ 36'$$

Beobachtete Formen: (001), (110), (101), (102), (201), (100), tafelförmig nach (001).

$$(110):(001) = 83^\circ 18'$$

$$(110):(101) = 64^\circ 10'$$

$$(\overline{1}01):(001) = 75^\circ 0'$$

Spaltbar nach (001) und (201). Ebene der opt. Axen (010).

d-p-Methoxymandelsäure (wasserfrei aus Aether).

Monoklin-sphenoidisch.

$$a:b:c = 1.4026:1:3.3572, \beta = 93^\circ 44'.$$

Beobachtete Formen: (001), (110), (101), (201). Nach b verlängert.

$$(110):(110) = 109^\circ 36'$$

$$(110):(001) = 87^\circ 51'$$

$$(\overline{2}01):(001) = 81^\circ 39'$$

Spaltbar (201). Ebene der opt. Axen (010).

Optisches Drehungsvermögen:

	<i>p</i>	<i>q</i>	<i>d</i>	<i>t</i> in mm	α_D	Specifiche Drehung gefunden
<i>d, p - Methoxy-</i> <i>mandelsäure.</i>	2.49975	97.5005	$d_{\text{o}}^{19} = 1.0047$	100	$\alpha_{\text{D}}^{19} = + 3.670$	$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = + 146.14^\circ$
<i>l, p - Methoxy-</i> <i>mandelsäure.</i>	2.500	97.5087	$d_{\text{o}}^{16} = 1.0053$	100	$\alpha_{\text{D}}^{16} = - 3.650$	$[\alpha]_{\text{D}}^{16} = - 145.34^\circ$
<i>d - Mandelsäure</i>	2.5005	97.5107	$d_{\text{o}}^{17.5} = 1.0050$	100	$\alpha_{\text{D}}^{17.5} = + 3.980$	$[\alpha]_{\text{D}}^{17.5} = + 156.40^\circ$

Die specifiche Drehung der Mandelsäure wird also durch den Eintritt der Methoxylgruppe in Parastellung um etwa 10° verringert.

Die Racemnatur der inactiven Mandelsäure, welche aussergewöhnlicher Weise einen niedrigeren Schmelzpunkt besitzt als die activen Säuren, wurde von Rimbach nachgewiesen. Auch die inactive *p-Methoxymandelsäure* ist zweifellos ein Racemkörper. Ihre Krystallform ist von der der activen Säuren verschieden, und auch ihr Schmelzpunkt liegt etwas höher als der der activen Säuren.

Schmelzpunkte:

<i>racem. Mandelsäure (Rimbach)</i>	118.1°	<i>racem. p-Methoxymandel-</i> <i>säure</i>	108—109°
active >	133.8°	active	104—105°
Gemisch von 78.4 pCt. in- activer und 21.6 pCt. ac- tiver Säure.	114.4°	Gemisch, welches in 5-proc. wässr. Lösung im 1 dm- Rohr 20°55' nach rechts dreht	87—89°