

2. 1 ccm einer Lösung, enthaltend 0.0094 g Sbst., verbrauchten nach Abderhalden und Fodor:

13.25 ccm  $\frac{1}{100}n$ -Schwefelsäure, entspr. 0.00186 g Gesamt-N.

$C_{54}H_{91}N_{19}O_{20}$  (1325.89). Ber. Amino-N 1.06, Gesamt-N 20.08.

Gef.      »      1.06,      »      19.75.

Optisches Verhalten: Eine 0.95-prozentige Lösung in  $n/10$ -Alkali + Wasser zeigt im 1-dm-Rohr eine Drehung von  $\alpha = -0.08^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20^\circ} = -8.42^\circ$ .

Das Verhalten dieses Körpers in Bezug auf Löslichkeit in Wasser, Aussalzbarkeit mit Ammoniumsulfat und bei der Biuret-Reaktion deckt sich vollkommen mit jenem der vorhergehenden zwei Polypeptide.

---

### 53. Adolf Kaufmann und Ernst Rothlin: Über eine neue Synthese des Damascenins.

(Eingegangen am 22. Januar 1916.)

Aus den Samenschalen des Schwarzkümmels — *Nigella damascena* — gewann Schneider<sup>1)</sup> 1890 ein Alkaloid, dem er den Namen Damascenin und die Bruttoformel  $C_{10}H_{15}O_3N$  beilegte. Es schmilzt bei  $27^\circ$ , besitzt für sich und namentlich in indifferenten Lösungsmitteln eine auffallende himmelblaue Fluorescenz und den angenehmen Blütengeruch eines ätherischen Öles. Schimmel & Cie.<sup>2)</sup>, die dasselbe Alkaloid ebenfalls aus dem Schwarzkümmelöl isolierten, bestimmten den Siedepunkt zu  $17^\circ$  bei 10 mm Druck, und die Molekularformel  $C_{10}H_{13}O_3N$ .

Die ersten eingehenden Arbeiten über die Konstitution des in mehrfacher Hinsicht interessanten Alkaloids wurden von Pommerehne<sup>3)</sup>, und an sie anschließend von O. Keller<sup>4)</sup> ausgeführt.

Auf Grund von Analysen zahlreicher Derivate halten sie die Bruttoformel  $C_9H_{11}O_3N$  für richtig; schließlich fand Keller in den Samen von *Nigella aristata* noch eine homologe Base, ein Methyl-damascenin der Formel  $C_{10}H_{13}O_3N$ . Dieses letztere Alkaloid wird dadurch charakterisiert, daß es mit größter Leichtigkeit — schon beim Erhitzen mit Wasser — unter Abspaltung eines Methyls in Damascenin übergehen soll, und letzteres selbst isomerisiert sich beim Behandeln mit alkoholischem Kali, wie schon von Schimmel

<sup>1)</sup> Pharm. Zentralhalle 31, 173—191 [1890]. C. 1890, I, 827.

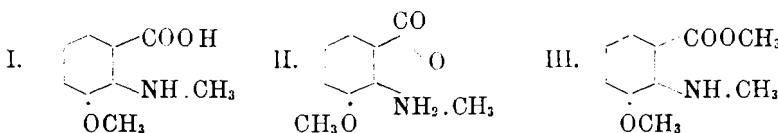
<sup>2)</sup> Schimmel, C. 1894, II, 55; 1899, II, 40.

<sup>3)</sup> Ar. 237, 475 [1899]; 238, 531 [1900]; 239, 34 [1901]; 242, 299 [1904].

<sup>4)</sup> Ar. 242, 299 [1904]; 246, 1 [1908].

erwähnt, zu einer Aminosäure, dem Damascenin-S oder Damasceninsäure.

Die Konstitution dieses letzteren Körpers, einer beständigen, wohlkristallisierenden Substanz, konnte von Keller<sup>1)</sup> mit aller Sicherheit als die der 3-Methoxy-2-methylamino-benzoësäure (Formel I) ermittelt werden, denn sie ergab beim Abbau Methyl-o-anisidin, *m*-Oxy-benzoësäure und Oxy-amino-benzoësäure-1.2.3.



Für das der Säure isomere Damascenin nimmt Keller die betainartige Struktur nach Formel II an, während dem Methyl-damascenin die Konstitution eines Methoxy-anthraniësäure-methylesters (Formel III) zukommen würde. In der Tat gelang es auch Keller<sup>2)</sup>, die letztere Base durch Veresterung des Silber-salzes der Damasceninsäure (I.) mit Jodmethyl partiell zu synthetisieren und da diese leicht in Damascenin (II.) übergeht, schienen die Beziehungen der drei Körper zu einander wohlbestimmt (I.—III.—II.—I.).

Eine Totalsynthese des Damascenins ist bereits von Keller — ausgehend von der entsprechenden Nitro-methyl-anthraniësäure — versucht worden, hat aber nicht zum Ziele geführt. Mit Erfolg hat jedoch vor einiger Zeit A. J. Ewins<sup>3)</sup> auf einem noch von Keller<sup>4)</sup> vorgezeichneten Wege die Synthese verwirklicht. *m*-Oxy-benzoësäure lässt sich in der durch das Schema angegebenen Reaktionsfolge in die Damasceninsäure überführen: 3-Oxy-benzoësäure, 3-Methoxy-benzoësäure, 2-Nitro-3-methoxy-benzoësäure, 2-Amino-3-methoxy-benzoësäure, 2-Methylamino-3-methoxy-benzoësäure (Damasceninsäure).

Als wichtigstes Resultat der synthetischen Arbeit Ewins hat sich nun ergeben, daß:

1. das Damascenin Schneider aus *Nigella damascena* und das Methyl-damascenin Keller aus *Nigella aristata* unter sich identisch sind,
2. dem Alkaloid die Bruttoformel von Schimmel,  $C_{10}H_{13}O_3N$ , und

<sup>1)</sup> Ar. 246, 1 [1908].

<sup>2)</sup> ibid. S. 29.

<sup>3)</sup> Soc. 101, 544 [1912].

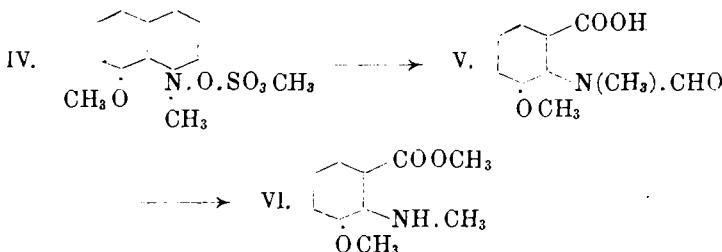
<sup>4)</sup> Ar. 246, 30 [1908].

3. die Konstitution eines Methoxy-antrhanilsäure-methylesters zukommt.

Ein Damascenin nach Formel II existiert nicht.

Schon vor dem Erscheinen der Publikation Ewins ist von dem einen von uns gemeinsam mit B. Vargolici<sup>1)</sup> auf ganz anderem Wege eine einfache Synthese des Damascenins in Arbeit genommen und diese später mit Dr. med. E. Rothlin zu Ende geführt worden.

Als Ausgangsmaterial diente uns das synthetisch leicht zugängliche 8-Methoxy-chinolin. Mit Dimethylsulfat gibt es ein Additionsprodukt IV, welches mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung kalt oxydiert mit vorzüglichen Ausbeuten zur Formyl-damasceninsäure V führt. Beim Kochen mit Methylalkohol und Salzsäure entsteht aus demselben unter gleichzeitiger Abspaltung der Formylgruppe und Veresterung des Carboxyls das Damascenin VI.



Mit dieser Synthese wird nicht nur die Konstitution des Damascenins als Methoxy-antrhanilsäure-methylester, so wie sie nach den Arbeiten von Pommerehne, Keller und Ewins bestimmt worden war, in der unzweifelhaftesten Weise bestätigt, sondern es ist auch die Darstellung beliebiger Mengen des Alkaloids zu pharmakologischen Untersuchungen usw. bequem ermöglicht.

#### Experimentelles.

(Nach Versuchen von B. Vargolici und E. Rothlin.)

#### 8-Methoxy-chinolin.

Das nach dem Skraupschen Verfahren aus *o*-Anisidin synthetisch zugängliche *o*-Chinäisol wird vorteilhafter aus dem billigen, im Handel befindlichen *o*-Oxy-chinolin hergestellt. Die Methylierung dieses Phenols macht jedoch einige Schwierigkeit. Behandelt man es mit Jodmethyl in Methylalkohol — wie C. Bedall und O. Fischer<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Siehe Thèse Vargolici, Genf 1911—1912.

<sup>2)</sup> M. 3, 544 [1882]. <sup>3)</sup> B. 14, 2570 [1881].

angeben, — so übersteigt die Ausbeute kaum 50%, indem sich gleichzeitig Jodmethyl am Stickstoff anlagert und so Gelegenheit zur Bildung des von Claus und Howitz<sup>1)</sup> studierten bimolekularen Jodids gegeben ist. Mindestens 70% Ausbeute erhält man dagegen, wenn man in warmer wäßriger Lösung die berechneten Mengen Kalilauge und Dimethylsulfat einwirken läßt. Das Methoxychinolin wird nach dem Übersättigen mit Alkali mit Benzol ausgeschüttelt und längere Zeit über gepulvertem Kali getrocknet. Dabei klärt sich die Lösung allmählich, indem sich der rote Farbstoff auf dem Boden des Gefäßes festsetzt. 8-Methoxy-chinolin siedet unter 14 mm Druck bei 164° und erstarrt sofort zu weißen Krystallen. Sie schmelzen wie das von G. Freiss und A. Peira<sup>2)</sup> auf einem Umwege durch Entamidierung des 5-Amino-8-methoxy-chinolins gewonnene Produkt bei 46—47°. Der Staub oder Dampf der Base greift die Atmungsorgane stark an.

Dimethylsulfat wird von Methoxychinolin glatt unter Selbst erwärmung addiert. Das quartäre Salz erstarrt nach dem Erkalten zu gelblichen feinen Nadeln, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Zur Gewinnung des Salzes ist es jedoch nicht notwendig, vorerst das Methoxychinolin zu isolieren. Man behandelt vielmehr vorteilhaft das trockne Oxychinolin-natrium gleich mit zwei Molekülen des Methylierungsmittels<sup>3)</sup>). Methoxy-chinolin-methylsulfomethylat entsteht so quantitativ. Das Ende der Reaktion erkennt man daran, daß eine Lösung des Additionsproduktes durch Zusatz von Alkalki nicht mehr rot gefärbt wird, sondern eine rein gelbe, schwach grün fluoreszierende, Färbung aufweist.

#### Oxydation des 8-Methoxy-chinolin-methylsulfomethylates.

Fügt man zu der Lösung des quartären Salzes, 10 g in 1 l Wasser — tropfenweise Kaliumpermanganat-Lösung, 500 ccm einer 4-prozentigen Lösung —, so tritt anfänglich sofort Oxydation ein. Um eine Verseifung der entstehenden Formyl-damasceninsäure zu der leicht oxydablen Damasceninsäure durch die entstehende Kalilauge zu verhindern, wurden der Flüssigkeit 12 g Magnesiumsulfat zugesetzt. Trotzdem macht sich bei gewöhnlicher Temperatur deutlicher Methylamin geruch bemerkbar. Da Formyl-damasceninsäure in der Kälte gegen Permanganat beständig ist, erleidet offenbar ein sehr geringer Teil der Chinolinbase Aufspaltung in anderer Richtung, etwa unter Bildung von Methoxy-methylamino-zimtaldehyd. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, daß die Methylamin-Bildung in alkalischer

<sup>1)</sup> J. pr. [2] **45**, 257; ibid. **54**, 11. <sup>2)</sup> C. 1903, I, 35.

<sup>3)</sup> Siehe H. Decker und Engler, B. **36**, 1176 [1903].

Lösung viel heftiger auftritt. In neutraler Lösung ist sie bei Kühlung auf 0° nur noch sehr schwach wahrnehmbar. Die Entfärbung tritt dann allerdings langsam ein und die vollständige Oxydation der 10 g erfordert beinahe 12 Stunden. Nach der Oxydation wird vom Braунstein abdekantiert, dieser gut mit Wasser ausgewaschen und die Lauge auf dem Wasserbade stark konzentriert. Säuert man mit verdünnter Salzsäure an, so scheidet sich nach kurzer Zeit beim Kratzen der Gefäßwände ein feinkörniger, rötlich gefärbter Niederschlag ab.

Der Niederschlag — rund 5 g — besteht in der Hauptsache aus Formyl-damasceninsäure, die durch Beimengung von ca. 5% Methoxy-methyl-isatin rot gefärbt ist. Die Mutterlauge enthält ebenfalls noch beide Körper, neben etwas Methoxy-formylmethyl-isatinsäure. Die Aufarbeitung dieser Produkte macht keine Schwierigkeit.

#### Formyl-damasceninsäure (Formel V).

Durch nachhaltiges Auswaschen mit kaltem Alkohol oder Auskochen mit Äther kann der Isatinkörper aus dem Oxydationsprodukt entfernt werden. Es empfiehlt sich aber eher, den gesamten Niederschlag mit kalter Bicarbonatlösung zu schütteln und die Lösung rasch von dem ungelösten roten Nebenprodukt abzufiltrieren. Durch Wiederausfällen mit Salzsäure erhält man die Säure rein weiß.

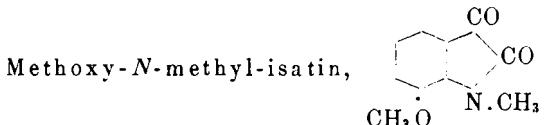
Sie löst sich in ca. 51 Tln. kaltem und 6 Tln. heißem Alkohol, ist leicht löslich auch in heißem Wasser, schwer dagegen in Äther, Chloroform, Ligroin und Essigester.

0.1432 g Sbst.: 0.3012 g CO<sub>2</sub>, 0.0693 g H<sub>2</sub>O. — 0.1290 g Sbst.: 8.0 ccm N (18°, 716 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 57.4, H 5.3, N 6.7.

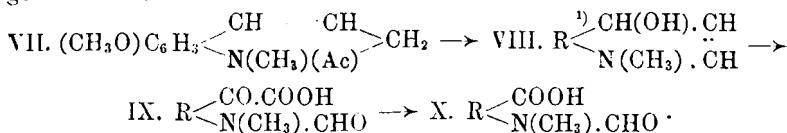
Gef. » 57.4, » 5.4, » 6.8.

Die Formyl-damasceninsäure schmilzt bei 194—195° zu einer farblosen Flüssigkeit. Sie krystallisiert aus Alkohol in farblosen, kurzen, harten Prismen. Beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure spaltet sie sich in Ameisensäure und Damasceninsäure.



Dieser Körper bildet sich beim Erhitzen der Oxydationslauge mit verdünnten Mineralsäuren wahrscheinlich durch Verseifung der als Zwischenprodukt auftretenden Methoxy-formylmethyl-isatin-

säure (X). Die Reaktion selbst verläuft demnach etwa nach folgendem Schema:



Der Isatinkörper ist in kaltem Wasser und verdünnten Säuren wenig löslich. Er löst sich in ca. 1200 Tln. warmem Äther oder 45 Tln. heißem Alkohol. Er bildet prachtvolle, lange Nadeln von carminroter Farbe, die bei 187° schmelzen.

0.1619 g Sbst.: 0.3727 g CO<sub>2</sub>, 0.0659 g H<sub>2</sub>O. — 0.1775 g Sbst.: 11.45 ccm N (18°, 753 mm über 33-proz. KOH).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 62.8, H 4.7, N 7.3.

Gef. » 62.8, » 4.5, » 7.4.

Alkalien lösen das Isatin mit reingelber Farbe. Beim Ansäuern verschwindet sie momentan, erscheint aber rasch wieder gelb-orangerot. Mit Benzol-Thiophen entsteht ein prächtiges methylenblaues Indophenin.

#### Damasceninsäure (Formel I).

Erhitzt man nach dem Ausfällen und Absaugen der Formyldamasceninsäure die salzsaure Oxydationslauge einige Zeit auf dem Wasserbade, so scheiden sich vorerst noch weitere Mengen des Isatin-derivates in roten Nadeln ab. Die kalte, filtrierte, fast farblose Lösung wird dann mit Natriumacetat versetzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird im Soxhlet mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers gewinnt man die Damasceninsäure durch Krystallisation aus einem Gemisch von Alkohol und Chloroform rein in derben harten Platten. Sie besitzt die von ihren Entdeckern beschriebenen Eigenschaften.

Wir haben ferner die Formyl-damasceninsäure mit wenig überschüssiger Salzsäure am Rückflußkühler erhitzt. Die Substanz löst sich sehr bald auf und beim Erkalten krystallisiert das Chlorhydrat der Damasceninsäure in prachtvollen farblosen, flachen Prismen.

Das Salz zeigt vor dem Schmelzen einzelne blaue Punkte, die sich allmählich vergrößern, um bei 206—207° zu einer blauen Flüssigkeit zusammenzusintern.

#### Damascenin (Formel III).

Das Damascenin haben wir sowohl aus dem Damasceninsäurechlorhydrat als aus der Formyl-damasceninsäure durch etwa 20-stündiges

<sup>1)</sup> R = (CH<sub>3</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><

Erhitzen mit etwa 5% methylalkoholischer Salzsäure hergestellt. Die Veresterung ist auch dann noch nicht quantitativ. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde mit konzentrierter Sodalösung kalt aufgenommen und der Ester sofort mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers destillierte der Rückstand bei 147—148° unter 10 mm Druck als beinahe farblose Flüssigkeit. Ein zweites Mal destilliert, erstarrt das Damascenin beim Kratzen sofort zu feinen Nadeln, die in dünner Schicht blaue Fluorescenz zeigen. Sie schmelzen bei 24—25° und besitzen den angenehmen Geruch des Mandarinenöls.

Universität Genf, Laboratorium für organische Chemie.

—

**54. Emil Fischer: Darstellung der Aceto-bromglucose.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 7. Februar 1916.)

Die Acetobromglucose dient als Ausgangsmaterial für die Synthese vieler Glucoside und anderer Derivate der Glucose. Infolgedessen habe ich sie kiloweise in den letzten Jahren nötig gehabt.

Da die alte Darstellungsmethode von W. Königs und E. Knorr<sup>1)</sup>, Behandlung von Traubenzucker mit Acetylchlorid, trotz der Verbesserung durch Moll<sup>2)</sup> ziemlich kostspielig, unbequem und auch nicht ganz sicher ist, so war ich genötigt, ein besseres Verfahren auszuarbeiten. Es beruht auf der Verwandlung der Pentaacetylglucose durch Eisessig-Bromwasserstoff. Es ist für ähnliche Fälle z. B. die Bereitung der Acetobromlactose<sup>3)</sup>, Acetobromcellulose<sup>4)</sup> und Acetojodglucose<sup>5)</sup> bereits beschrieben. Da aber die Acetobromglucose der wichtigste Körper der ganzen Klasse ist, so scheint es mir nützlich, das Verfahren für ihre Bereitung auch in den Einzelheiten zu schildern.

Als Rohmaterial dient am bequemsten die  $\beta$ -Pentaacetylglucose. Für ihre Gewinnung<sup>6)</sup> werden 200 g fein gepulverter, krystallisierter, wasserfreier Traubenzucker mit 100 g wasserfreiem fein zerriebenem Natriumacetat gemischt und in einem Kolben von 3 l mit 1000 g Essigsäureanhydrid auf dem Dampfbade unter häufigem Schütteln erhitzt, so daß nach etwa 30 Minuten eine

<sup>1)</sup> B. 34, 957 [1901].

<sup>2)</sup> R. 21, 42.

<sup>3)</sup> E. Fischer und H. Fischer, B. 43, 2530 [1910].

<sup>4)</sup> E. Fischer und G. Zemplén, B. 43, 2537 [1910].

<sup>5)</sup> E. Fischer, B. 43, 2535 [1910].

<sup>6)</sup> W. Königs und E. Knorr, B. 34, 974 [1901].