

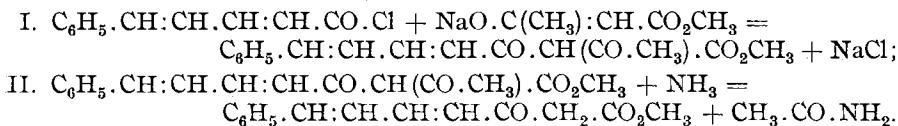
208. W. Borsche, W. Rosenthal und C. H. Meyer:
Untersuchungen über die Bestandteile der Kawawurzel, IV.: Über
die Synthese eines Kawasäure-methylesters und zweier Isomerer
des Methysticins.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 28. März 1927.)

In der II. Abhandlung über die Bestandteile der Kawawurzel¹⁾ haben Borsche und Roth aus dem Verhalten des Kawaharzes gegen heiße Natronlauge den Schluß gezogen, daß es ein Abkömmling der γ -Cinnamal-acetessigsäure, $C_6H_5\cdot CH\cdot CH\cdot CH\cdot CO\cdot CH_2\cdot CO_2H$, sei, und die experimentelle Nachprüfung dieser Annahme durch synthetische Versuche in Aussicht gestellt. Dazu mußte zunächst ein brauchbares Verfahren zur Darstellung γ -ungesättigter β -Ketonsäure-ester ausgearbeitet werden. Wir haben ein solches in der Entacetylierung der Cinnamoyl-acetessigester, $C_6H_5\cdot CH\cdot CH\cdot CO\cdot CH(CO\cdot CH_3)\cdot CO_2R$, und verwandter Stoffe gefunden und auf diese Weise bereits eine ganze Anzahl Vertreter des neuen Verbindungstyps gewonnen, über deren Eigenschaften wir demnächst an anderer Stelle zusammenfassend berichten werden. Heute beschränken wir uns darauf, aus dem bisher gesammelten Material dasjenige mitzuteilen, was sich auf die Synthese der Kawasäure und des Methysticins bezieht. Denn die Bestandteile der Kawawurzel werden jetzt auch wieder von anderer Seite bearbeitet, und wir möchten uns gern den ungestörten Abschluß unserer Versuche sichern.

Ein Kawasäure-methylester²⁾ vom Schmp. 93° entsteht, wenn man die Na-Verbindung des Acetessigsäure-methylesters mit dem Chlorid der gewöhnlichen, bei 165–166° schmelzenden Cinnamal-essigsäure umsetzt und den resultierenden α -[Cinnamal-acetyl]-acetessigsäure-methylester mit wäßrigem Ammoniak erwärmt:



Er ist verschieden von dem γ -Cinnamal-acetessigsäure-methylester, dessen Na-Verbindung sich beim Erwärmen von Kawaharz mit 10-proz. Natronlauge bildet. Damit war zu rechnen, da schon die Ketoform des Esters zwei Äthylen-Bindungen enthält und deshalb wie die Piperinsäure in vier stereoisomeren Formen auftreten kann. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei den Methysticinen $C_{15}H_{14}O_5$. Bei diesen ist der aus Piperinsäurechlorid und Na-Acetessigsäure-methylester synthetisierte Stoff

¹⁾ B. 54, 2229 [1921].

²⁾ Borsche und Roth haben die γ -Cinnamal-acetessigsäure, die in ihrer Konstitution der Methysticinsäure, $CH_2O_2\cdot C_6H_5\cdot CH\cdot CH\cdot CH\cdot CO\cdot CH_2\cdot CO_2H$, entspricht, kurz als Kawasäure bezeichnet. Wir möchten daran festhalten, obgleich dem Na-Salz, das beim Verseifen des Kawaharzes mit Natronlauge auskristallisiert, nicht diese Säure selbst, sondern nach Versuchen von Hrn. W. Peitzsch ihr Methylester, das Analogon des Iso-methysticins, zugrunde liegt. Vergl. dazu auch Murayama und Shinozaki, C. 1922, I 414.

$\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$, für den wir die Bezeichnung Allo-methysticin vorschlagen, ebenfalls nicht identisch mit dem Iso-methysticin, dessen Na-Verbindung aus Methysticin durch Umlagerung mit Natronlauge³⁾ oder Natriummethylat-Lösung⁴⁾ entsteht. Wir versuchen jetzt, von einem Stereoisomeren der Cinnamal-essigsäure zum Methylester der natürlichen Kawasäure und von einem Stereoisomeren der Piperinsäure zum Iso-methysticin zu gelangen.

Neben der Formel eines 6-Carbomethoxyl-methysticols⁵⁾ hat Pomeranz für das Methysticin auch die isomere mit dem Carbomethoxyl an C^4 in Erwägung gezogen. Hr. Junge hat deshalb schon vor einigen Jahren auf Anregung des einen von uns eine Verbindung dieser Konstitution aus Piperonyl-acrolein und Acetessigsäure-methylester aufgebaut. Sie hat sich aber, wie vorauszusehen, ebenfalls als verschieden vom Iso-methysticin erwiesen.

Beschreibung der Versuche.

I. Synthese eines Kawasäure-methylesters $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ vom Schmp. 93°. Cinnamal-acetylchlorid und α -[Cinnamal-acetyl]-acetessigsäure-methylester.

Cinnamal-acetylchlorid kann nach einer bisher nicht veröffentlichten Beobachtung von A. Roth⁶⁾ gewonnen werden, indem man fein gepulverte Cinnamal-essigsäure mit der doppelten Gewichtsmenge Thionylchlorid übergießt und nach Ablauf der sehr lebhaften Reaktion, bei der die Säure vollkommen in Lösung geht, den Überschuss an Thionylchlorid durch Erwärmen im Vakuum entfernt. Der glatte Verlauf der Umsetzung ist aber außerordentlich abhängig von der Beschaffenheit der Ausgangsmaterialien. Wir fanden es deshalb vorteilhafter, das Chlorid nach der nur wenig abgeänderten Vorschrift von Staudinger und Schneider⁷⁾ darzustellen und es in rohem Zustand wie folgt weiter zu verarbeiten:

In einem 500-ccm-Rundkolben werden 10 g Cinnamal-essigsäure vom Schmp. 165—166° mit 20 ccm Petroläther (Sdp. um 70°) und 10 g reinstem Thionylchlorid einige Stunden gelinde gekocht. Dabei löst sich die Säure allmählich und scheidet sich dann größtenteils in Gestalt ihres Chlorides wieder aus. Nach dem Aufhören der Chlorwasserstoff-Entwicklung saugt man den Petroläther mit dem unverbrauchten Thionylchlorid in der Wärme ab, übergießt den Kolbenrückstand mit einer Aufschwemmung von 2 Mol. Na-Acetessigsäure-methylester in 200 ccm Äther und lässt ihn 5—6 Std. damit kochen. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird im Scheidetrichter mit verd. Schwefelsäure zerlegt. Aus der ätherischen Schicht scheidet sich beim Durchschütteln mit 150 ccm kalt gesättigter Cu-Aacetat-Lösung die Kupferverbindung des [Cinnamal-acetyl]-acetessigsäure-methylesters als gelblichgrünes Krystallpulver aus, das sich ziemlich schwer in Essigester löst und nach dem Umkrystallisieren daraus bei 203—204° unt.

³⁾ Murayama und Shinozaki, C. 1925, II 2062.

⁴⁾ Mathilde Gerhardt: „Über Yangonin und Methysticin“, Dissertat., Göttingen 1914, S. 73.

⁵⁾ Methysticol: 1-[Methylendioxy-phenyl]-5-oxo- $\Delta^{1,3}$ -hexadien, $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$.

⁶⁾ A. Roth: „Untersuchungen über das Kawaharz“, Dissertat., Göttingen 1919, S. 37. ⁷⁾ B. 56, 706 [1923].

Zers. schmilzt. Ausbeute daran 14—15 g (etwa 85 % d.Th.); aus der ätherischen Mutterlauge von der Darstellung kann man durch Natrium-carbonat-Lösung den nicht umgesetzten Rest der Cinnamal-essigsäure zurückgewinnen.

0.0460 g Sbst.: 0.0060 g CuO. — $(C_{18}H_{16}O_4)_2Cu$. Ber. Cu 10.49. Gef. Cu 10.42.

Für präparative Zwecke haben wir die Kupferverbindung nur einigermal mit der 3-fachen Menge heißen Essigesters ausgezogen und sie dann durch Schütteln mit der berechneten Menge 0.5-n. Schwefelsäure und dem gleichen Volumen Äther in den Ester zurückverwandelt. Er bleibt beim Abtreiben des Äthers als gelbes, zähflüssiges Öl zurück, das von selbst erst nach einiger Zeit, auf Animpfen aber schnell erstarrt und aus Petroläther (Sdp. um 70°) in schönen, um 45° schmelzenden Prismen krystallisiert. Sie sind aber schwer ganz frei von klebrigem Harz zu erhalten und fangen auch beim Aufbewahren bald wieder an, zu kleben und zu zerfließen.

3.752 mg Sbst.: 9.600 mg CO₂, 1.905 mg H₂O. — 3.045 mg Sbst.: 7.798 mg CO₂, 1.633 mg H₂O.

$C_{16}H_{16}O_4$. Ber. C 70.56, H 5.93. Gef. C 69.80, 69.86, H 5.68, 6.00.

γ -Cinnamal-acetessigsäure-methylester, $C_{14}H_{14}O_3$.

10 g des acetylierten Esters werden mit 200 ccm wäßrigen Ammoniaks ($d = 0.91$) auf dem Wasserbade allmählich bis auf 60° erwärmt. Dabei löst sich das Ausgangsmaterial zunächst, aber schon ehe es völlig in Lösung gegangen ist, beginnt der Kawasäure-ester sich in dunkelgelben Flocken abzuscheiden. Wenn nach etwa 1/2 Stde. ihre Menge nicht mehr zunimmt, werden sie abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Blättchen, die nach vorherigem Sintern bei 93° schmelzen; Ausbeute etwa 40% der Theorie.

0.0630 mg Sbst.: 0.1682 g CO₂, 0.0349 g H₂O. — 0.0834 g Sbst.: 0.0834 g CO₂, 0.0455 g H₂O. — 3.807 mg Sbst.: 3.940 mg AgJ.

$C_{14}H_{14}O_3$. Ber. C 73.05, H 6.09, OCH₃ 13.51. Gef. C 72.93, 73.01, H 6.23, 6.16, OCH₃ 13.64.

Der beim Umkristallisieren in den Mutterlaugen zurückbleibende Anteil des Stoffes wird am besten isoliert, indem man ihn durch Cu-Acetat-Lösung in Form der Cu-Verbindung fällt und diese dann wie üblich auf den freien Ester verarbeitet. Sie ist schwer löslich in Methanol und Essigester und zersetzt sich bei 215—216°.

0.0588 g Sbst.: 0.0092 g CuO. — 0.0520 g Sbst.: 0.0079 g CuO.

$(C_{14}H_{13}O_3)_2Cu$. Ber. Cu 12.18. Gef. Cu 12.50, 12.14.

Das ammoniakalische Filtrat von der Entacetylierung ist tiefbraun gefärbt und liefert, mit verd. Essigsäure übersättigt, eine reichliche Fällung gelbbrauner Flocken, die sich gut absaugen und auswaschen lassen, aber nicht ohne weiteres krystallisieren und noch nicht näher untersucht sind.

α -Cinnamal-acetylaceton (1-Phenyl-5.7-dioxo- $\Delta^{1,3}$ -octadien), $C_8H_5 \cdot CH \cdot CH \cdot CH \cdot CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$.

Der Stoff bildet sich in recht guter Ausbeute, wenn man [Cinnamal-acetyl]-acetessigester mit der 5-fachen Menge Wasser 6 Stdn. auf 130° erhitzt und das Produkt der Hydrolyse aus Methanol umkristallisiert. Es setzt sich daraus in gelben Blättern ab und schmilzt bei 139—140°.

0.1260 g Sbst.: 0.3625 g CO₂, 0.0752 g H₂O. — 0.1496 g Sbst.: 0.4310 g CO₂, 0.0895 g H₂O.

$C_{14}H_{14}O_2$. Ber. C 78.52, H 6.60. Gef. C 78.44, 78.56, H 6.74, 6.69.

II. Synthese des Allo-methysticins.

Piperinoyl-acetessigsäure-methylester (Acetyl-allo-methysticin),
 $C_{17}H_{16}O_6$.

Rohe Piperinsäurechlorid, aus 11 g Piperinsäure in 40 ccm Petroläther durch Erwärmen mit 10 g Thionylchlorid bereitet, wird wie vorher mit 13.8 g Na-Aacetessigsäure-methylester in 200 ccm trockenem Äther umgesetzt. Man bekommt einen dünnen, orangegelben Brei. Schüttelt man ihn mit einem kleinen Überschuß 0.5-n. Schwefelsäure durch, so geht nur ein kleiner Teil des Piperinoyl-acetessigesters mit den Nebenprodukten der Reaktion zusammen in den Äther. Die Hauptmenge bleibt als schweres, sich schnell zu Boden setzendes Krystallmehl in der wäßrigen Schicht zurück. Es wird nach dem Absaugen einmal mit je 50 ccm Methanol ausgekocht und dann mit heißem Chloroform aufgenommen, aus dem sich beim Erkalten der Ester in leuchtend orangeroten Krystallen mit stark glänzenden Flächen absetzt. Die davon abgegossene Mutterlauge gibt, warm mit dem gleichen Volumen warmen Methanols verdünnt, eine zweite, ebenso reine und dann, stark eingeengt, noch eine dritte Krystallisation. Gesamtausbeute etwa 50% d.Th. Schmp. 165—167°. In Methanol und Äthanol löst sich der Ester auch bei Siedetemperatur nur wenig, reichlicher in Essigester und Aceton, das wir infolgedessen auch gelegentlich an Stelle von Chloroform als Krystallisierungsmittel für ihn benutzt haben.

0.0673 g Sbst.: 0.1590 g CO_2 , 0.0475 g H_2O . — 0.1242 g Sbst.: 0.2941 g CO_2 ,
 0.0878 g H_2O .

$C_{17}H_{16}O_6$. Ber. C 64.63, H 7.85. Gef. C 64.54, 64.71, H 7.91, 7.92.

Allo-methysticin, $C_{15}H_{14}O_5$.

7 g Piperinoyl-acetessigsäure-methylester werden in 140 ccm Äthylalkohol aufgeschwemmt (Methanol beeinträchtigt die Ausbeute an Allo-methysticin erheblich) und durch etwa $\frac{3}{4}$ -stdg. Einleiten von Ammoniak-Gas entacetyliert. Dabei steigt die Temperatur des Gemisches bis auf etwa 40°, der rotbraune Farnton geht in einen gelblichbraunen über, und das Ausgangsmaterial löst sich nach und nach, indem zugleich bräunliche Flocken von Allo-methysticin wieder ausfallen. Es ist schwer löslich in Methanol, leichter in Aceton und krystallisiert daraus in schönen, flachen Nadeln, die bei 135—137° sich verflüssigen und auch bei mehrstündigem Kochen mit Tierkohle ihre gelbe Farbe behalten.

2.480 mg Sbst.: 5.966 mg CO_2 , 1.261 mg H_2O . — 3.071 mg Sbst.: 7.365 mg CO_2 ,
 1.407 mg H_2O .

$C_{15}H_{14}O_5$. Ber. C 65.68, H 5.15. Gef. C 65.63, 65.43, H 5.69, 5.13.

Allo-methysticin schmilzt zwar bei fast genau derselben Temperatur wie Methysticin, der Misch-Schmelzpunkt beider zeigt aber starke Erniedrigung. Es unterscheidet sich vom Methysticin ferner durch seine Farbe, seine Fähigkeit, eine Kupferverbindung zu bilden, usw. Dagegen ähnelt es im Äußeren und in seinem chemischen Verhalten weitgehend dem sehr viel höher, bei 191—192°, schmelzenden mit ihm aller Wahrscheinlichkeit nach stereoisomeren Iso-methysticin. Wir werden eingehender auf die zwischen beiden Stoffen bestehenden Beziehungen zurückkommen, sobald wir den experimentellen Vergleich zwischen ihnen völlig zu Ende geführt haben.

III. 4-Carbomethoxyl-methysticoll,
 $\text{CH}_2\text{O}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3^8).$

1.5 g Piperonyl-acrolein⁹⁾ wurden mit 1 g Acetessigsäure-methyl-ester und 2 Tropfen Piperidin auf dem Wasserbade zusammen geschmolzen und dann bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Die Schmelze wurde bald dunkelbraun und trübe sich milchig. Nach 3 Tagen lösten wir sie in Äther, entfernten das Piperidin durch verd. Schwefelsäure, trockneten über Chlorcalcium und nahmen danach den Äther-Rückstand mit 15 ccm Aceton auf. Er fiel beim Verdünnen mit dem gleichen Volumen Petroläther zunächst harzig wieder aus, ging aber bei mehrmonatlichem Aufbewahren zum Teil in goldgelbe Nadeln über, die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 103° schmolzen und der Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ entsprechend zusammengesetzt waren.

4.248 mg Sbst.: 10.290 mg CO_2 , 2.082 mg H_2O .

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Ber. C 65.68, H 5.15. Gef. C 66.09, H 5.44.

Für die Ausführung der in der vorstehenden Mitteilung veröffentlichten Mikro-analysen sind wir vor allem Hrn. Dr. E. A. Bodenstein zu Dank verpflichtet.

209. William Küster: Über Hämochromogen und Hämoglobin.

(Eingegangen am 28. März 1927.)

Im November 1925 hatte ich in einer gleichbetitelten Abhandlung in diesen Berichten¹⁾ die Gründe auseinandersetzt, die mich veranlaßten, im Hämin ein eigenartiges Radikal anzunehmen. Diese Vorstellung hatte ich an anderer Stelle bereits früher dahingehend erläutert, daß im scheinbar gesättigten Hämin die Radikalmatur deshalb nicht hervortritt, weil die unabgesättigte Stelle nicht lokalisiert ist, sondern ihren Platz im Molekül wechselt, was mit dem von mir aufgestellten Bilde des Hämins sehr gut zum Ausdruck gebracht werden konnte²⁾. Diese Auffassung erfuhr nun eine Einschränkung durch die „Entdeckung“ des Hrn. W. Clement, wonach sich der Übergang von Hämin in Hämochromogen allein unter dem Einfluß von Lauge ohne Zusatz eines Reduktionsmittels bewerkstelligen lassen sollte, wenn in einer Stickstoff-Atmosphäre gearbeitet wurde, insofern nämlich als dieser Vorgang nur die Deutung zuließ, daß nicht im Hämin, sondern erst im Hämochromogen ein Radikal vorliege, was wegen der ausgesprochenen Fähigkeit des Hämochromogens, rapid Sauerstoff aufzunehmen, sehr einleuchtend war, so daß ich meine eingangs erwähnte Vorstellung fallen lassen zu müssen glaubte. Denn wenn im Hämin schon an und für sich ein Radikal vorlag und es entstand, wie angenommen, durch Abwanderung des durch die Natronlauge am Eisen entstehenden Hydroxyls an die Seitenkette ein neues Radikal, so konnte sich dieses mit dem schon vorhandenen ausgleichen, und das doch so leicht veränderliche Hämochromogen wäre dann nicht mehr als Radikal erschienen.

⁸⁾ Conrad Junge: „Beiträge zur Synthese einiger Bestandteile der Kawawurzel“, Dissertat., Göttingen 1923, S. 32.

⁹⁾ Gewonnen nach Winzheimer, B. 27, 2958 [1894].

¹⁾ B. 58, 2851 [1925].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. 133, 126 [1923].