

**48. W. Borsche und W. Peitzsch: Untersuchungen über die Bestandteile der Kawawurzel, VIII.: Über Kawasäure.**

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

(Eingegangen am 29. Dezember 1928.)

Als Kawasäure haben Borsche und Roth<sup>1)</sup> eine Säure vom Schmp. 164—165° bezeichnet, deren Natriumsalz sie aus technischem Kawaharz durch Erwärmen mit 10-proz. Natronlauge erhalten hatten. Sie berechneten für sie aus ihren Analysen die Formel  $C_{13}H_{12}O_3$  und betrachteten sie als  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigsäure,  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH:CH\cdot CO\cdot CH_2\cdot CO_2H$ , weil sie scheinbar leicht in  $CO_2$  und Cinnamal-aceton,  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH\cdot CH\cdot CO\cdot CH_3$ , zerfiel und sich bei einem Vergleich als sicher verschieden von  $\alpha$ -Cinnamal-acetessigsäure,  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH\cdot C(CO_2H)\cdot CO\cdot CH_3$ , erwies.

Die Kawasäure-Präparate, die zu diesen Versuchen gedient haben, sind aber jedenfalls noch nicht rein gewesen. Denn der rohen Kawasäure sind verwandte Säuren beigemengt, deren Entfernung schwierig und uns erst nach vielen vergeblichen Bemühungen gelückt ist. Die reine Säure schmilzt bei 185—186° und gibt Analysenwerte, die nicht mehr auf  $C_{13}H_{12}O_3$ , sondern auf  $C_{14}H_{14}O_3$  stimmen. Sie unterscheidet sich also in ihrer Zusammensetzung von der Methysticinsäure,  $C_{15}H_{14}O_5$ , um denselben Betrag, um den die Formeln der zu den beiden Säuren gehörigen Ketone Cinnamal-aceton,  $C_{12}H_{12}O$ , und Methysticon,  $C_{13}H_{12}O_3$ , voneinander abweichen, und ist augenscheinlich nichts anderes als die  $CH_2\begin{array}{c} O \\ \diagup \\ O \end{array}$ -freie Muttersubstanz der Methysticinsäure, d. h.  $\gamma$ -Cinnamal- $\beta$ -methoxy-crotonsäure (I). Ihre Reaktionen entsprechen diesem Schluß aufs beste,

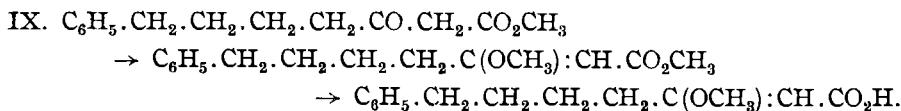
- I.  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH:CH\cdot C(OCH_3):CH\cdot CO_2H$ .
- II.  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH:CH\cdot C(OCH_3):CH\cdot CO_2CH_3$ .
- ↓
- III.  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH:CH\cdot CO\cdot CH_2\cdot CO_2CH_3$ .
- ↑
- IV.  $C_6H_5\cdot CH:CH\cdot CH:CH\cdot CO\cdot CH(CO\cdot CH_3)\cdot CO_2CH_3$ .
- V.  $C_6H_5\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot C(OCH_3):CH\cdot CO_2H$ .
- VI.  $C_6H_5\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot C(OCH_3):CH_2$ .
- VII.  $C_6H_5\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot CH_3$ .
- VIII.  $C_6H_5\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH(OCH_3)\cdot CH_2\cdot CO_2H$ .

vor allem ihre schon von Borsche und Roth erwähnte überraschende Widerstandsfähigkeit gegen Alkalilauge und ihre Empfindlichkeit gegen

<sup>1)</sup> B. 54, 2229 [1921]. — Borsche und Roth haben den Stoff so bereits im Sommer 1914 gewonnen, seine Untersuchung aber wegen des Krieges bis zum Frühjahr 1919 ruhen lassen müssen und sie dann wegen mangelnden Ausgangsmaterials nicht mehr nach ihren Wünschen abrunden können. Er ist inzwischen auch von Murayama und Shayeda (C. 1922, I 414) und von Murayama und Shinozaki (C. 1925, II 192) beschrieben worden, die ihn aus einer von ihnen „kawaic acid“ genannten Vorstufe  $C_{15}H_{16}O_5$  (?) durch Spaltung mit heißer Kalilauge dargestellt, aber seine Konstitution nicht richtig erkannt haben.

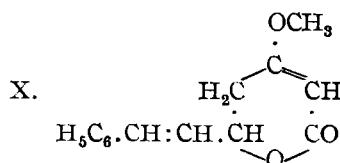
Säuren, die sie spielend leicht zu Methanol und  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigsäure bzw.  $\text{CO}_2$  und Cinnamal-aceton aufspalten. Borsche und Roth haben den Mechanismus dieser Reaktion verkannt und sich dadurch zu einer unrichtigen Formulierung der Kawasäure verleiten lassen. Dafür hat er uns jetzt zu einem experimentellen Beweis für ihre neue Formel verhelfen müssen. Wir haben ihn nämlich benutzt, um den Methylester der Kawasäure (II) mit alkohol. Salzsäure partiell zu entmethylieren, und sind so zu demselben  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigsäure-methylester (III) gekommen, den Borsche, Rosenthal und C. H. Meyer vor kurzem durch Entacetylieren von  $\alpha$ -Cinnamalacet-acetessigsäure-methylester (IV) gewonnen haben. Auch bei der katalytischen Reduktion mit kolloidalem Pd verhält sich Kawasäure genau wie Methylsticinsäure. Sie nimmt trotz ihrer drei aliphatischen Äthylen-Bindungen zunächst nur zwei Mole Wasserstoff auf und gibt die schon von Borsche und Roth flüchtig erwähnte Tetrahydro-kawasäure (V). Diese wird durch Destillation unter verminderem Druck glatt zu 6-Phenyl-2-methoxy- $\Delta^1$ -hexen (VI) decarboxyliert, zerfällt unter dem Einfluß von Säuren in Methanol, Kohlendioxyd und 6-Phenyl-hexan-2-on (VII) und wird bei weiterem Schütteln mit Wasserstoff und Palladium nur ganz allmählich zu Hexahydro-kawasäure (VIII) abgesättigt.

Synthetisch sind wir zur Tetrahydro-kawasäure gekommen, indem wir Diazomethan in großem Überschuß auf Tetrahydro- $\gamma$ -cinnamal-acetessigsäure-methylester (IX) einwirken ließen und den alkali-unlöslichen Teil des Reaktionsproduktes mit Natronlauge verseiften:



Die Synthese der Kawasäure, die nach demselben Verfahren möglich sein sollte, ist uns bisher noch nicht gelungen, weil im  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigester die Äthylen-Bindungen zu leicht unter Bildung beständiger stickstoffhaltiger Anlagerungsprodukte mit Diazo-methan reagieren.

Kawasäure wird nach dem Verfahren von Borsche und Roth aus Kawaharz unter ganz ähnlichen Bedingungen erhalten wie Methysticinsäure aus Methysticin. Es könnte also wohl sein, daß es sich in beiden Fällen um wesensgleiche Vorgänge handelt, oder mit anderen Worten, daß die Kawasäure, die ja im Harz noch nicht als solche vorhanden ist, aus einem dem Methysticin entsprechenden zweifach ungesättigten Lacton „Kawain“ (X)



durch Umlagerung entstände. Unsere Versuche darüber sind noch nicht abgeschlossen. Bisher ist es uns jedoch noch nicht möglich gewesen, ein derartiges Lacton mit Sicherheit in unserem Ausgangsmaterial nachzuweisen oder es durch durchsichtige Beziehungen mit der vorhin erwähnten „kawaic acid“ der japanischen Forscher zu verknüpfen.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung der Kawasäure.

Technisches Kawaharz wird durch Lösen in Äther von nachträglich auskristallisierten Resten der Betriebsrückstände befreit und danach in geringfügiger Abänderung der Vorschrift von Borsche und Roth in folgender Weise „verseift“: Je 20 g werden mit 100 ccm heißer 3-n. Natronlauge übergossen und unter häufigem Umschütteln so lange damit gekocht, bis eine tief braunrote, klare Lösung entstanden ist. Nach weiteren 10 Min. (Wasserbad!) läßt man erkalten und saugt nach 24 Std. das auskristallisierte rohe Natriumkawat ab. Ausbeute daran nach dem Trocknen auf Ton 5—6 g, nach 1-maligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol und Trocknen bei 105° 3.5—4 g. Man löst sie in Wasser, filtriert von braunen, amorphen Flocken ab und fällt das klare, gelbe Filtrat (möglichst unter Vermeidung eines Überschusses) mit verd. Schwefelsäure aus.

Die sorgfältig ausgewaschene Rohsäure wird bei 50—60° im Vakuum getrocknet. Sie bildet danach ein hellgelbes Pulver (aus 20 g Harz etwa 2.5 g), das im wesentlichen aus Kawasäure besteht, aber daneben noch einige verwandte Säuren enthält. Nach unseren bisherigen Erfahrungen wird es am besten durch fraktioniertes Umkristallisieren aus viel Äther in seine Bestandteile zerlegt, deren Mengenverhältnis natürlich von der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials abhängt und daher kleinen Schwankungen unterworfen ist. Bei möglichst verlustloser Verarbeitung von 10 g Rohsäure der gleichen Herkunft ergaben sich z. B. nach der Reihenfolge der Abscheidung geordnet:

1. Kawasäure (Schmp. 184—185° unt. Zers.)	2.0 g
2. Kawasäure (Schmp. 180—182° unt. Zers.)	2.4 g
3. Säure von noch unbekannter Konstitution (Schmp. 135—136° unt. Zers.)	1.5 g
4. Dihydro-methysticinsäure (gelbe „Pseudo-methysticinsäure“) (Schmp. 151—152° unt. Zers.)	0.15 g
5. Methysticinsäure (Schmp. 190—191° unt. Zers.) <sup>2)</sup>	0.10 g
6. Gemisch von Methysticinsäure und Kawasäure, unscharf schmelzend.	2.5 g
	8.65 g

Der in den Mutterlaugen zurückgebliebene Rest war ein gelbes, zähflüssiges Harz, das nicht mehr zur Krystallisation zu bringen war.

Die in der letzten Fraktion (6) noch vorhandene Kawasäure kann man sehr bequem in Form ihres in Äther leicht löslichen Methylesters von dem schwerlöslichen Methysticinsäure-methylester trennen. In unserem Falle lösten wir die Gesamtmenge des Gemisches in 100 ccm Aceton, ließen 1 Stde. die Diazo-methan-Lösung aus 2.5 g Nitroso-methylurethan darauf einwirken und destillierten dann den Rest des Diazo-methans mit den Lösungsmitteln ab. Den ölichen Rückstand übergossen wir mit 15 ccm Äther und verwahrten ihn eine Nacht über im Eisschrank. Danach war der Methysticinsäure-methylester (Schmp. roh 156—157°) völlig auskristallisiert. Das Filtrat davon hinterließ beim Abdampfen den Methylester der Kawasäure als gelbes Öl, das beim Verseifen mit alkohol. Kalilauge 1.5 g Kawa-

<sup>2)</sup> Unsere besten, durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äther gereinigten Methysticinsäure-Präparate bilden gelbe, mikroskopische Täfelchen und schmelzen bei 196—197° unter Aufschäumen.

säuren vom Schmp. 181—182° lieferte. Die Gesamtausbeute daran aus 10 g Rohsäure betrug also 5.9 g.

### Kawasäure, Eigenschaften und Verhalten.

Kawasäure krystallisiert aus Äther in gelben, langgestreckten, sechseckigen Täfelchen (flachen Prismen mit dachgiebel-artig zugespitzten Enden), die bei 186° unter lebhafter Gasentwicklung schmelzen und von konz. Schwefelsäure mit purpurroter Farbe aufgenommen werden.

2.620 mg Sbst.: 7.000 mg CO<sub>2</sub>, 1.455 mg H<sub>2</sub>O. — 2.665 mg Sbst.: 7.155 mg CO<sub>2</sub>, 1.470 mg H<sub>2</sub>O. — 3.250 mg Sbst.: 3.380 mg AgJ.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 73.05, H 6.09, OCH<sub>3</sub> 13.51.  
Gef. „, 72.89, 73.24, „, 6.17, „, 13.74.

Sie löst sich leicht in Methanol, Chloroform, Aceton und Essigester, in Ammoniak-Wasser und in warmer verd. Alkalicarbonat-Lösung, kaum in Benzol, gar nicht in Petroläther und gibt in Methanol mit Eisenchlorid bei Zimmer-Temperatur erst nach mehrstündigem Stehen allmählich eine schwache Braunfärbung.

Verhalten beim Schmelzen und Destillieren: Wird Kawasäure bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf etwa 190° erhitzt, so spaltet sie fast nur CO<sub>2</sub> ab. Im Zersetzungsgefäß (wir benutzten als solches das Kölbchen eines Zeisel-Apparates) bleibt ein braunes, glasig erstarrendes Harz zurück, dessen Methoxyl-Gehalt ungefähr dem für 6-Phenyl-2-methoxy-Δ<sup>1,3,5</sup>-hexatrien, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH:CH.CH:CH.C(OCH<sub>3</sub>):CH<sub>2</sub>, berechneten entspricht:

0.1754 g Sbst.: 0.0338 g Gewichtsverlust. — 0.1623 g Sbst.: 0.0316 g Gewichtsverlust, 0.1522 g AgJ.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. CO<sub>2</sub> 19.12, OCH<sub>3</sub> 13.51. Gef. CO<sub>2</sub> 19.27, 19.50, OCH<sub>3</sub> 12.41.

Versucht man, es unter verminderter Druck (14 mm) zu destillieren, so zersetzt es sich unter starken Schwankungen des Manometers zu einer koksartigen Masse, während nur unverhältnismäßig wenig gelbes Öl übergeht. Cinnamal-aceton konnten wir darin nicht nachweisen.

Umwandlung in Cinnamal-aceton: Erwärmst man eine Aufschwemmung von Kawasäure in *n*-Schwefelsäure auf dem Wasserbade, so schmelzen die Krystallchen unter lebhafter Kohlendioxyd-Entwicklung bald zu gelben Ölträpfchen zusammen. Sie erstarren nach dem Erkalten und schmelzen nach dem Abpressen auf Ton bei derselben Temperatur wie Cinnamal-aceton. Ebenso stimmen Semicarbazone und 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone daraus in ihren Eigenschaften völlig mit den entsprechenden Derivaten dieses Ketons überein.

Das bisher noch nicht beschriebene Cinnamal-aceton-2,4-Dinitrophenyl-hydrazone, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH:CH.CH:CH.C(CH<sub>3</sub>):N.NH.C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, haben wir auch unmittelbar aus Kawasäure gewonnen, indem wir 0.2 g davon einige Minuten mit einer Lösung von 0.2 g Dinitrophenyl-hydrazen in 30 ccm Methanol + 3 ccm *n*-Salzsäure kochten und das in voluminösen, rotbraunen Flocken ausfallende Kondensationsprodukt aus Chloroform + Methanol umkrystallisierten. Wir erhielten es daraus in braunroten, glänzenden Blättchen vom Schmp. 218—220°.

2.680 mg Sbst.: 0.374 ccm N (43°, 753 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 15.91. Gef. N 15.95.

Kawasäure-methylester (II) und seine Umwandlung in  
 $\gamma$ -Cinnamal-acetessigsäure-methylester (III).

0.5 g Kawasäure werden in 20 ccm Aceton gelöst und mit einem Überschuß ätherischer Diazo-methan-Lösung  $\frac{1}{2}$  Stde. sich selbst überlassen. Nach dieser Zeit ist das Reaktionsprodukt, wie wir durch eine quantitative Bestimmung feststellten, noch frei von stickstoff-haltigen Verunreinigungen. Es bleibt beim Abdestillieren der Lösungsmittel als dunkelgelbes, zähflüssiges Öl zurück<sup>3)</sup>, das ohne weitere Reinigung in 10 ccm  $2\frac{1}{2}$ -proz. absolut-alkoholischer Salzsäure gelöst und  $2\frac{1}{2}$  Min. damit gekocht wird. Kühlst man danach mit Eiswasser ab und inipft, so beginnt sehr bald die Abscheidung von  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigsäure-methylester (III). Er wird nach  $\frac{1}{2}$  Stde. abgesaugt und ist nach 1-maligem Umkristallisieren aus Methanol analysenrein: Ausbeute 0.3 g.

2.665 mg Sbst.: 7.155 g CO<sub>2</sub>, 1.470 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{14}H_{14}O_3$ . Ber. C 73.05, H 6.09. Gef. C 73.24, H 6.17.

Der Ester krystallisiert, wie früher angegeben, in gelben Blättchen und schmilzt für sich und mit einem Vergleichspräparat gemischt bei 91—92°.

Tetrahydro-kawasäure,  $C_{14}H_{18}O_3$  (V).

Darstellung und Eigenschaften: 2.3 g = 0.01 Mol. Kawasäure werden in 35 ccm Methanol aufgeschwemmt und mit kolloidalem Pd und Wasserstoff geschüttelt, bis nach etwa 1 Stde. 2 Mole = 440 ccm von letzterem absorbiert sind. Dann arbeitet man auf wie üblich. Die Tetrahydro-säure krystallisiert aus heißem Methanol in perlmutterglänzenden, weißen Blättchen. Sie schmelzen bei 109—110°, beginnen aber erst von etwa 125° an, sichtbar Kohlendioxyd abzuspalten, und geben in alkohol. Lösung keine Farbenreaktion mit Eisenchlorid.

2.625 mg Sbst.: 6.900 mg CO<sub>2</sub>, 1.860 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{14}H_{18}O_3$ . Ber. C 71.76, H 7.75. Gef. C 71.71, H 7.93.

Beim Erwärmen mit *n*-Schwefelsäure zerfließt Tetrahydro-kawasäure unter lebhafter Gasabgabe bald zu einem farblosen Öl, das durch sein bei 140—141° schmelzendes Semicarbazon leicht als  $\omega$ -Phenyl-valeriansäure-methylketon (VII) zu charakterisieren ist.

Decarboxylierung zu 6-Phenyl-2-methoxy- $\Delta^1$ -hexen,  $C_{13}H_{18}O$  (VI): 2.3 g der Säure werden auf 130—140° erhitzt, bis die Schmelze ruhig fließt, und dann unter verminderter Druck übergetrieben. Das Destillat ist ein farbloses, stark lichtbrechendes Öl von schwachem Geruch, der an den Geruch des Tetrahydro-cinnamal-acetons erinnert, und zeigt bei der Rektifikation den Sdp.<sub>18</sub> 136—138°.

2.820 mg Sbst.: 8.470 mg CO<sub>2</sub>, 2.405 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{13}H_{18}O$ . Ber. C 82.05, H 9.53. Gef. C 81.94, H 9.54.

Kocht man eine verd. alkohol. Lösung von Phenyl-methoxy-hexen einige Stunden mit Semicarbazid-Chlorhydrat + Natriumacetat, so scheidet sie beim Erkalten 6-Phenyl-hexan-2-on-Semicarbazone in farblosen Blättchen vom Schmp. 141—142° ab.

<sup>3)</sup> Beim Stehen an der Luft erstarrt es langsam zu einer kompakten Krystallmasse, die aber beim Erwärmen mit alkoholischer Salzsäure keinen Cinnamal-acetessigsäure-methylester mehr liefert, sondern nur ein braunes, nicht krystallisierendes Harz.

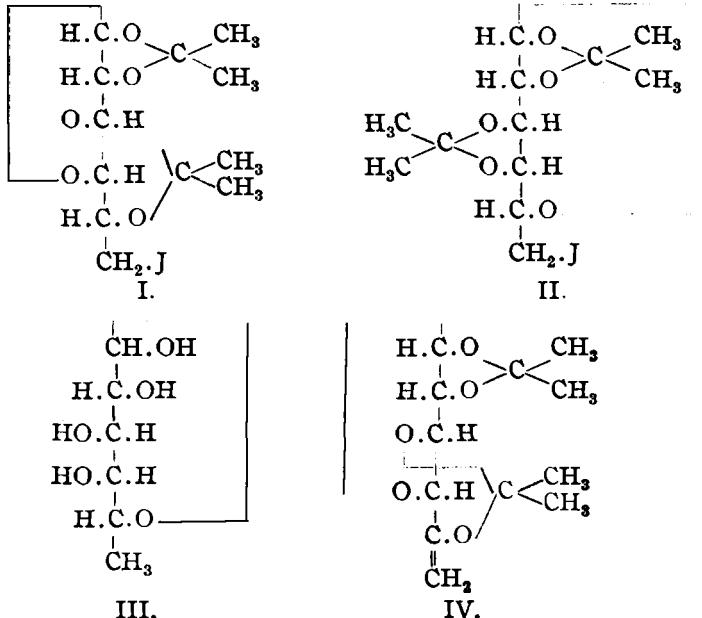
Synthese aus Tetrahydro- $\gamma$ -cinnamal-acetessigsäure-methyl-ester: 2 g des Esters<sup>4)</sup> wurden mit einem großen Überschuß von Diazomethan (aus 7 ccm Nitroso-methylurethan) in 50 ccm Äther 24 Stdn. sich selbst überlassen. Dann wurde abdestilliert, der ölige Rückstand einige Male mit lauwarmer  $n/2$ -Natronlauge ausgezogen und der darin unlösliche Anteil mit 5-proz. Natronlauge erhitzt, bis er sich klar gelöst hatte. Aus der Lösung fällte verd. Schwefelsäure Tetrahydro-kawasäure in krystallinen Flocken. Sie schmolzen nach 1-maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 106–107° und gaben mit dem Hydrierungsprodukt der Kawasäure keine Schmelzpunkts-Depression. Die Ausbeute daran war gering.

**49. Karl Freudenberg und Klaus Raschig: Zur Kenntnis der Aceton-Zucker, XVI.<sup>1)</sup>: *l*-Altro-methylose, Chinovose und Digitoxose. Das System der Methyl-pentosen.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 10. Dezember 1928.)

Vor einem Jahre konnten wir berichten<sup>2)</sup>, daß Diaceton-galaktose-6-jodhydrin (I oder II<sup>3</sup>)) in Äther durch Natrium und Wasser in die Diacetonverbindung der *d*-Fucose (III) übergeführt wird; die Konfiguration dieser Methyl-pentose ist damit endgültig festgelegt.



<sup>4)</sup> Rohprodukt, wie wir es bei der katalytischen Reduktion von  $\gamma$ -Cinnamal-acetessigester in Methanol erhalten hatten.

<sup>1)</sup> 15. Mitteilung: B. 61, 1750 [1928].

<sup>2)</sup> K. Freudenberg und Kl. Raschig, B. 60, 1633 [1927].

<sup>3)</sup> I besitzt vermutlich mehr Spannung als II; außer diesen beiden Formeln ist noch eine dritte möglich, die mit II im Verhältnis der  $\alpha, \beta$ -Isomerie steht; sie ist im Folgenden der Kürze halber weggelassen.