

unterschieden sich in ihrem Sättigungsdruck innerhalb der Meßgenauigkeit um weniger als 0.2 mm bei einem Gesamtdruck von über 2000 mm. Schon dieses Resultat zeigt, daß der flüssige Stickstoff keine größeren Verunreinigungen enthalten kann als: 0.0015% Argon oder 0.0010% Sauerstoff oder 0.0005% einer Substanz mit geringem Sättigungsdruck. Der Reinheitsgrad des Stickstoffs ist aber bedeutend größer, da es nicht erklärlich wäre, wie auch nur die geringsten Mengen der eben angeführten Verunreinigungen in den Stickstoff gelangen sollten.

58. Yasuhiko Asahina und Juntaro Asano: Über die Konstitution von Hydrangenol und Phyllodulcin (II. Mitteil.).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 28. Dezember 1929.)

In der ersten Mitteilung¹⁾ haben wir gezeigt, daß das Phyllodulcin (resp. *iso*-Phyllodulcin) entweder ein Dioxy-methoxy-benzyl-phthalid oder ein Dioxy-methoxy-dihydro-isocumarin ist, und daß das damit sehr nahe verwandte Hydrangenol eine entsprechende Des-methoxy-verbindung sein dürfte. Neuerdings haben wir die Untersuchung des Hydrangenols wieder in Angriff genommen und diese Vermutung experimentell bestätigt.

I. Isolierung der Hortensien-Stoffe.

Im in Wasser unlöslichen Teil des alkoholischen Extraktes aus den Hortensien-Blüten findet sich neben Hydrangenol, dem Hauptbestandteil, eine in Soda lösliche, isomere Verbindung, die früher „Hydrangeasäure“ genannt wurde. Da die letztere sich auch leicht aus Hydrangenol beim Behandeln mit Alkali bildet, so hielten sie Asahina und Miyake²⁾ für ein Umlactonisierungsprodukt des Hydrangenols und nannten sie *iso*-Hydrangenol. Es hat sich aber gezeigt, daß eine wirkliche Säure (nicht ein Lacton) vorliegt. Deshalb lassen wir den Namen „*iso*-Hydrangenol“ fallen und geben der Substanz wieder den alten Namen „Hydrangeasäure“.

Im wasser-löslichen Teil des Extraktes findet sich ein kleiner Bruchteil des Hydrangenols in Form eines Glucosids, ferner eine Spur Kämpferol-glucosid.

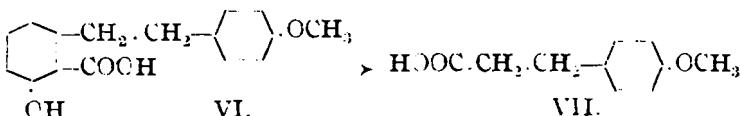
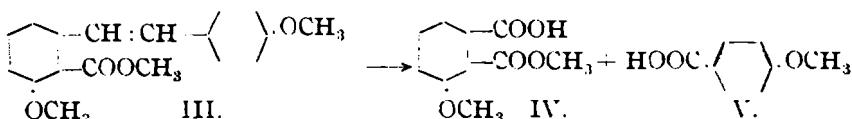
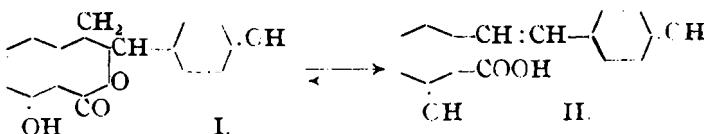
2. Konstitution des Hydrangenols.

Die Hydrangeasäure (II) wird durch Schmelzen leicht zum Hydrangenol (I), einem Lacton, isomerisiert. Beim Methylieren mittels Diazo-methans wird sie in den Methylester der Dimethyläther-hydrangeasäure übergeführt. Der letztere ist eine ungesättigte Verbindung und liefert beim Oxydieren mit Ozon fast äquivalente Mengen von Anissäure (V) und 3-Methoxy-phthalsäure-monomethylester (IV). Beim Reduzieren der Hydrangeasäure (II) mittels Natrium-amalgams bildet sich Dihydro-hydrangeasäure (früher Desoxy-hydrangenolsäure genannt), die beim Behandeln mit Dimethylsulfat und Alkali nur ein Methyl

¹⁾ B. 62, 171 [1929].

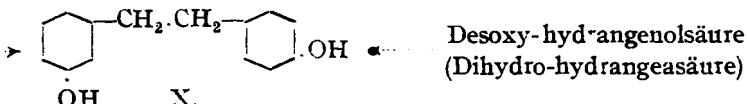
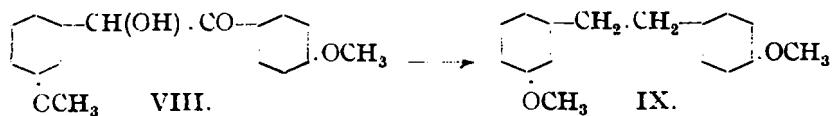
²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan No. 408 [1916].

aufnimmt. Oxydiert man nun diese Monomethyläther-dihydronaphthalengesäure (VI) mit Permanganat, so erhält man β -[*p*-Methoxyphenyl]-propionsäure (VII). Diese Umsetzungen des Hydrangenols sind nur dann verständlich, wenn man ihm die Konstitution (I)³ zuschreibt:



Daß das Hydrangenol bei der Kalischmelze *p*-Oxy-benzoësäure und 3-Oxy-*o*-toluylsäure⁴⁾ liefert, steht mit dieser Formel gut im Einklang.

Beim Erhitzen von Desoxy-hydrangeolsäure (Dihydro-hydrangeasäure) mit Salzsäure im Rohr erhielten Asahina und Miyake⁵⁾ ein Phenol C₁₄H₁₄O₂, das nach unserer Formulierung 3,4'-Dioxy- α,β -diphenyl-äthan sein muß. Um dies experimentell festzustellen, ließen wir nach der Methode von Asahina und Terasaka *p*-Methoxyphenyl-magnesiumbromid auf *m*-Methoxy-benzaldehyd-cyanhydrin einwirken und behandelten das so gebildete 3,4'-Dimethoxy-benzoin (VIII) mit Zink und Salzsäure. Hierbei entsteht das 3,4'-Dimethoxy- α,β -diphenyl-äthan (IX), welches sich durch Kochen mit Jodwasserstoff entmethylieren läßt. Das so erhaltenen, über die Benzoylverbindung gereinigte 3,4'-Dioxy-diphenyl-äthan (X) erwies sich dann als vollkommen identisch mit dem Phenol C₁₄H₁₄O₂ aus Desoxy-hydrangeolsäure:



³⁾ Die Benzyl-phthalid-Formel, die beim Phyllodulcin diskutiert wurde, haben wir mit Rücksicht auf die Ergebnisse bald zu publizierender synthetischer Versuche nicht berücksichtigt.

⁴⁾ B. 62, 171 [1929].

⁵⁾ loc. cit.

•) C. 1923, III 434.

3. Verhalten des Hydrangenols und *iso*-Phyllodulcins gegen Alkali.

Erhitzt man Hydrangenol mit Alkalilauge oder Sodalösung, so wird die Lösung gelb und scheidet beim Ansäuern Hydrangeasäure ab. Auf Zusatz von Natrium-amalgam wird die gelbe Lösung schließlich farblos und läßt beim Ansäuern Desoxy-hydrangenolsäure (Dihydro-hydrangeasäure) ausfallen. Behandelt man dagegen *iso*-Phyllodulcin mit Alkalilauge, so bleibt die Lösung dauernd farblos, und beim Ansäuern erhält man das Ausgangsmaterial zurück, das in alkalischer Lösung mit Natrium-amalgam überhaupt nicht zu reduzieren ist. Hydrangenol löst sich nämlich in Alkalilauge in Form von Hydrangeasäure (Dioxy-stilben-carbonsäure) und wird dann durch Natrium-amalgam zur Desoxy-hydrangenolsäure reduziert, während *iso*-Phyllodulcin sich in Alkalilauge in Form von Dioxy-stilbenhydrat-carbonsäure löst, die gegen Natrium-amalgam beständig ist. Wenn man aber den Di- oder Monomethyläther des Hydrangenols mit Alkali kocht, so lösen sich diese Äther darin farblos auf und scheiden sich beim Ansäuern unverändert wieder aus. Natrium-amalgam ist auch in alkalischer Lösung wirkungslos. Um das *iso*-Phyllodulcin, sowie den Di- und Monomethyläther des Hydrangenols in Stilben-o-carbonsäure-Derivate überzuführen, muß man mit Alkali trocken auf 200° erhitzen. In dieser Hinsicht verhalten sich mithin die *p*-methoxylierten Substanzen gegen Alkalien den Muttersubstanzen Benzyl-phthalid bzw. 3-Phenyl-dihydro-isocumarin ganz gleich.

Farbenreaktion der *o*-Oxy-carbonsäure-Derivate.

Gelegentlich dieser Untersuchung fiel uns auf, daß einige *o*-Oxy-carbonsäuren in alkohol. (nicht aber in wäßriger) Lösung durch Spuren Eisenchlorid dauernd blauviolett gefärbt werden, während die Ester oder Lactone derselben eine bald verblassende, rotviolette oder rötliche Farbenreaktion zeigen. Mit Hilfe dieser äußerst einfachen Reaktion kann man also leicht entscheiden, ob die in Frage stehenden Substanzen Säuren bzw. Lactone (oder Ester) derselben darstellen.

Mit Eisenchlorid geben:

blauviolette Farbenreaktion:
Salicylsäure, Everninsäure, Desoxy-
phyllodulcinsäure, Monomethyläther-
desoxy-phyllodulcinsäure, Desoxy-hydran-
genolsäure (= Dihydro-hydrangeasäure),
Monomethyläther - desoxy - hydrangenol-
säure, Hydrangeasäure (früher *iso*-
Hydrangenol).

rotviolette od. rötliche Farbenreaktion:
Salicylsäure-methylester, Everninsäure-
methylester, Hydrangenol, *iso*-Phyllo-
dulcin, *iso*-Phyllodulcin-monomethyl-
äther, Hydrangenol-monomethyläther,
Desoxy-hydrangenolsäure-äthylester.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion und Isolierung der Hortensien-Stoffe.

Man extrahiert die luft-trocknen Blütenstände der Garten-Hortensie 2–3-mal mit heißem Alkohol und dampft den Auszug bis zum dicken, dunklen Sirup ein (Ausbeute 10%). Der letztere wird dann wiederholt mit kaltem Wasser umgerührt und von der grünschwarzen, klebrigen Substanz abgetrennt (Lösung A). Man schüttelt den unlöslichen Bestandteil mit viel verd.

Sodalösung und lässt stehen, wobei ein gelblicher, körnig-krystallinischer Niederschlag entsteht. Die Filtration dieses Gemisches geht nicht glatt von statten, weil die Sodalösung eine flockige, grünliche Substanz in Suspension enthält, welche die Poren des Filterpapiers bald verstopft. Man gießt daher die Lösung (B) ab, setzt dem Sediment Wasser hinzu, röhrt um und lässt stehen. Erst nach mehrmaligem Wiederholen der Operation wird der Niederschlag (Roh-Hydrangenol) abgenutscht. Man säuert nun die Sodalösung B (+ Waschwasser) an, extrahiert mit Äther und schüttelt den Äther mit Bicarbonat-Lösung durch. Beim Ansäuern der letzteren entsteht ein Niederschlag, den man abnutzt (Roh-Hydrangeasäure).

Zum Verarbeiten der wasser-löslichen Bestandteile wird die Lösung A mit einem Überschuß von Bleizucker-Lösung versetzt und das Ausgeschiedene abfiltriert (Bleiniederschlag C). Zum Filtrat wird eine genügende Menge Bleiessig hinzugefügt und die amorphe Fällung abgenutscht (Bleiniederschlag D). Eine Suspension des Bleiniederschlags C in Wasser wird dann mit Hilfe von Schwefelsäure und hiernach von Schwefelwasserstoff entbleitet und die Lösung verdampft. Der Rückstand bildete einen bräunlichroten Sirup, der keine Neigung zur Krystallisation zeigte. Er wurde daher mit heißer verd. Schwefelsäure hydrolysiert und die so erhaltene, unlösliche Substanz aus Alkohol wiederholt umkristallisiert. Das so gewonnene Produkt bildete farblose Blättchen vom Schmp. 181° und erwies sich als identisch mit Hydrangenol. Das Filtrat reduzierte Fehlingsche Lösung energisch.

In gleicher Weise lieferte der Bleiniederschlag D beim Entbleien einen nicht krystallisierenden Sirup, welcher bei der Hydrolyse eine gelb gefärbte, krystallinische Substanz vom Schmp. 270° ergab. Sie ist in Bicarbonat-Lösung unlöslich, wird aber von Sodalösung, sowie von Alkalilauge mit gelber Farbe aufgenommen. Die alkohol. Lösung wird von Eisenchlorid dunkelgrün gefärbt. Mit Salzsäure und Magnesiumpulver gibt sie eine schön rote Lösung.

0.0680 g wasser-freie Sbst.: 0.1563 g CO_2 , 0.0217 g H_2O .

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$. Ber. C 62.93, H 3.49. Gef. C 62.69, H 3.57.

0.0725 g luft-trockne Sbst.: 0.0045 g Gew.-Verlust bei 110° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 5.93. Gef. H_2O 6.20.

Diese Daten stimmen mit denen des Kämpferols überein. Das Acetyl-derivat der Substanz bildete farblose Krystalle von Schmp. 181° , und der Misch-Schmelzpunkt mit reinem Tetraacetyl-kämpferol zeigte keine Depression. Das Filtrat vom Kämpferol reduzierte die Fehlingsche Lösung stark. Aus 2100 g Extrakt wurden im ganzen 139 g Hydrangenol (darunter 13 g glucosidisch gebunden) und 0.8 g Kämpferol erhalten.

Hydrangenol, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$.

Das Hydrangenol bildet, aus verd. Alkohol umkristallisiert, geruch- und geschmacklose, farblose Blättchen vom Schmp. 181° . In warmem Alkohol, Aceton, Essigester und warmem Eisessig ist es ziemlich löslich, in Äther und Chloroform schwer, in Benzol und Petroläther fast unlöslich. Von Ammoniak, Alkalilauge und heißer Sodalösung wird es mit gelber Farbe aufgenommen. Die alkohol. Lösung gibt mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung, die allmählich verblaßt. Optisch inaktiv. Das Diacetat bildet perlmuttenglänzende, farblose Blättchen vom Schmp. $181 - 182^{\circ}$; das Dibenzoat ist ein weißes, krystallinisches Pulver vom Schmp. 202° , das, außer in Chloroform, in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist.

Natürliche Hydrangeasäure⁷⁾, C₁₅H₁₂O₄.

Es ist sehr schwer, die Hydrangeasäure aus der Pflanze farblos zu bekommen. Auch nach wiederholtem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bildet sie hell gelbliche, glänzende Blättchen, die gegen 180° schmelzen. Die alkohol. Lösung der Säure wird durch Spuren Eisenchlorid dauernd blauviolett gefärbt.

Hydrangeasäure aus Hydrangenol.

Um die Hydrangeasäure (früher *iso-Hydrangenol*) zu erhalten, haben Asahina und Miyake⁸⁾ Hydrangenol mit Kalilauge oder Barytwasser gekocht. Wir finden das folgende Verfahren viel vorteilhafter: 1 g Hydrangenol wird unter Zusatz von 1.5 g wasser-freier Soda in 300 ccm Wasser 1/4 Stde. gekocht. Die gelbe Lösung wird dann abgekühlt, unter Eiskühlung angesäuert und ausgeäthert. Beim Verdampfen des Äthers bleiben hell gelbliche, glänzende Blättchen zurück, die alle Eigenschaften der Hydrangeasäure zeigen. Ausbeute quantitativ.

Erhitzt man Hydrangeasäure über 180° und krystallisiert die Schmelze aus Alkohol um, so erhält man glänzende Blättchen vom Schmp. 181°, die in Sodalösung unlöslich sind, und deren alkohol. Lösung durch Eisenchlorid nicht mehr blauviolett, sondern rotviolett gefärbt wird. Der Misch-Schmelzpunkt dieses Präparates mit Hydrangenol zeigte keine Depression.

Einwirkung von Diazo-methan auf Hydrangeasäure: Methylester der Dimethyläther-hydrangeasäure.

Man löst 1 g Hydrangeasäure in 30 ccm absol. Äther, fügt eine ätherische Diazo-methan-Lösung aus 7.5 ccm Nitroso-methyl-urethan hinzu und lässt 24 Stdn. stehen. Dann dampft man den Äther ab und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Die so erhaltene Substanz (0.8 g) bildet farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 108°. Sie ist in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform und Aceton leicht löslich. Die alkohol. Lösung wird von FeCl₃ nicht gefärbt. Die Eisessig-Lösung entfärbt sofort Broni.

0.05136 g Sbst.: 0.1367 g CO₂, 0.0288 g H₂O. — 0.0772 g Sbst.: 0.1799 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₅H₉O(OCH₃)₃. Ber. C 72.46, H 6.07, CH₃O 31.32. Gef. C 72.59, H 6.28, CH₃O 30.76.

Verseifung des Esters: 1 g Ester wird mit 60 ccm 5-proz. alkohol. Kali mehrere Stunden gekocht. Der Alkohol wird dann verjagt und das freie Alkali mit Kohlensäure abgestumpft. Säuert man nun die wässrige, mit Äther gewaschene Lösung an und extrahiert das Ausgeschiedene mit Äther, so bleibt beim Verdampfen des Äthers eine ölige Substanz zurück, die beim Reiben krystallinisch erstarrt. Aus Petroläther oder verd. Alkohol umgelöst, bildet sie farblose Blättchen vom Schmp. 121°. Ihre Lösung in Soda reduziert Permanganat; die alkohol. Lösung wird von FeCl₃ nicht gefärbt.

0.1054 g Sbst.: 0.1733 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₅H₁₀O₂(OCH₃)₂. Ber. CH₃O 21.84. Gef. CH₃O 21.70.

⁷⁾ Y. Asahina, Journ. pharmac. Soc. Japan No. 330, August 1909.

⁸⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan No. 408 [1916]; Chem. Abstracts 1916, 1523.

Oxydation des Dimethyläther-hydrangeasäure-methylesters mittels Ozons.

In die Lösung von 1 g Ester in 30 ccm Chloroform wird 8 Stdn. ozonhaltiger Sauerstoff eingeleitet. Dann wird das Produkt wie üblich mit Wasser gekocht, von Chloroform befreit und in Äther aufgenommen. Man schüttelt den Äther mit Sodalösung durch, säuert die letztere an und schüttelt sie nochmals mit Äther aus. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein Gemisch von Säuren, das man in Alkalilauge löst und mit Wasser auf ca. 30 ccm verdünnt. Man kühlt die Lösung alsdann mit Eis, säuert sie stark an und filtriert sofort. Auf dem Filter bleibt eine rein weiße, krystallinische Substanz (0.2 g), die bei 184° schmilzt und in einer Mischprobe mit reiner Anissäure keine Depression des Schmelzpunktes zeigt. Aus der Mutterlauge scheiden sich nach und nach farblose Prismen (0.18 g) ab, die gegen 105° zusammensintern und bei 141° schmelzen. Eine scharf getrocknete Probe schmilzt direkt bei 141°.

0.0526 g Sbst. (luft-trocken): 0.1013 g CO₂, 0.0247 g H₂O. — 0.0617 g Sbst. (luft-trocken): 0.0050 g Gew.-Verlust bei 80° im Vakuum.

C₁₀H₁₆O₅ + H₂O. Ber. C 52.61, H 5.31, H₂O 7.90. Gef. C 52.52, H 5.26, H₂O 8.10.

Eine kleine Probe dieses Produktes wurde mit Diazo-methan behandelt, wobei farblose Prismen vom Schmp. 76° (aus Alkohol) erhalten wurden. Der Misch-Schmelzpunkt der letzteren mit synthetischem 3-Methoxy-phthalsäure-dimethylester zeigte keine Depression. P. Onnertz⁹⁾ hat für diesen Ester den Schmp. 71° angegeben.

Partielle Verseifung des 3-Methoxy-phthalsäure-dimethylesters: 0.55 g des synthetischen Produktes wurden in 10 ccm alkohol. Kalilauge (1.4 g KOH) gelöst und 24 Stdn. stehen gelassen. Säuert man, nach Verdampfen des Alkohols, die Lösung an, so erhält man farblose Prismen, die gegen 105° sintern, bei 141° schmelzen und sich als identisch mit dem obigen Oxydationsprodukt erweisen. Nicht nur aus der Analogie zur Hemipinsäure, sondern auch aus der Bildung von 3-Oxy-o-toluylsäure aus Hydrangenol, ist leicht ersichtlich, daß es sich hier um den 2-Ester der 3-Methoxy-phthal-säure handelt.

Hydrangenol-monomethyläther.

Bringt man 1 g Hydrangenol in 30 ccm Äther mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung aus 1.5 ccm Nitroso-methyl-urethan zusammen und verdampft die Lösung nach 1-tägigem Stehen, so erhält man ein Produkt, das beim Umkristallisieren aus Alkohol farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 122—123° liefert. Die alkohol. Lösung wird durch FeCl₃ rotviolett gefärbt.

0.0614 g Sbst.: 0.1595 g CO₂, 0.0307 g H₂O. — 0.1040 g Sbst.: 0.0901 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₁H₁₂O₅(OCH₃). Ber. C 71.09, H 5.22, CH₃O 11.49. Gef. C 70.85, H 5.60, CH₃O 11.44.

Im Gegensatz zur Muttersubstanz wird der Äther von kochender Soda-lösung fast nicht aufgenommen; er löst sich in Kalilauge auch in der Hitze farblos und scheidet sich daraus beim Ansäuern unverändert wieder ab. Beim Oxydieren mit alkalischer Kaliumpermanganat-Lösung wurde Anis-säure erhalten.

⁹⁾ B. 34, 3747 [1901].

Reduktion des Hydrangenol-monomethyläthers: Bildung von Monomethyläther-dihydro-hydrangeasäure.

0.5 g Monomethyl-hydrangenol werden in 30 ccm Alkohol gelöst und unter Zusatz von 20 g Natrium-amalgam (4% Na) auf dem Wasserbade erhitzt; von Zeit zu Zeit wird Salzsäure hinzugefügt, so daß das Gemisch immer sauer reagiert. Wenn alles Natrium verbraucht ist, dampft man den Alkohol ab, löst den Rückstand in Soda auf, filtriert und säuert an. Das ausgeschiedene Produkt bildet beim Umkrystallisieren aus Benzin und dann aus Toluol farblose Blättchen vom Schmp. 127°. Die alkohol. Lösung wird durch FeCl_3 tief blauviolett gefärbt.

0.0504 g Sbst.: 0.1305 g CO_2 , 0.0278 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. C 70.56, H 5.92. Gef. C 70.62, H 6.17.

Diese Substanz ist identisch mit dem Methylierungsprodukt der Desoxyhydrangenolsäure von Asahina und Miyake (s. unten). In einer alkalischen Lösung ist die Reduktion nicht durchführbar.

Hydrangenol-dimethyläther.

Läßt man einen großen Überschuß Diazo-methan (aus 8 ccm Nitroso-methyl-urethan) auf 1 g Hydrangenol einwirken und das Produkt mehrere Tage stehen, so erhält man farblose, schöne Blättchen vom Schmp. 151° (aus Toluol), deren alkohol. Lösung durch FeCl_3 nicht gefärbt wird.

0.0631 g Sbst.: 0.1666 g CO_2 , 0.0338 g H_2O . — 0.1079 g Sbst.: 0.1771 g AgJ (nach Zeisel).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2$. Ber. C 71.81, H 5.68, CH_3O 21.84. Gef. C 72.01, H 5.99, CH_3O 21.67.

Der Dimethyläther löst sich beim Kochen in Alkalilauge, scheidet sich aber beim Ansäuern unverändert wieder aus. Natrium-amalgam ist ohne Einwirkung auf die alkalische Lösung. Erwärmst man aber 0.4 g Substanz $\frac{1}{2}$ Stde. in 10 ccm 2-proz. alkohol. Kalilauge, verdampft die Lösung zur Trockne und erhitzt den Rückstand 6 Stdn. im Ölbad auf 180–190°, so wird der Lactonring aufgespalten. Man löst die Schmelze in Wasser, sättigt die Lösung mit Kohlensäure, schüttelt 1-mal mit Äther durch, säuert die carbonat-alkalische Lösung an und extrahiert die Fällung mit Äther. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt eine gelbliche, klebrige Substanz, die beim Umlösen aus Ligroin und dann aus verd. Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 121° liefert. Die letzteren erwiesen sich als identisch mit Dimethyl-äther-hydrangeasäure.

Reduktion von Hydrangenol: Dihydro-hydrangeasäure (= Desoxy-hydrangenolsäure).

1 g Hydrangenol wird mit 2 g krystallisierter Soda in 20 ccm heißem Wasser gelöst; dann fügt man 20 ccm Alkohol und 30 g Natrium-amalgam (4% Na) hinzu und erwärmt 1 Stde. auf dem Wasserbade, bis die anfangs gelbe Lösung fast farblos geworden ist. Beim Ansäuern scheidet sich hiernach aus der Lösung Dihydro-hydrangeasäure (0.95 g) ab, die, aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 202° schmilzt. Dieselbe Substanz wird erhalten, wenn man Hydrangeasäure in soda-alkalischer Lösung mit Natrium-amalgam reduziert.

Löst man 0.7 g Dihydro-hydrangeasäure in 5 ccm Kalilauge (0.7 g KOH), schüttelt die Lösung unter Zusatz von 0.8 g Dimethylsulfat $\frac{1}{2}$ Stde. und säuert

an, so wird ein öliges Produkt erhalten, das nach dem Umlösen aus Benzin und dann aus Toluol farblose Krystalle (0.2 g) von Schmp. 127° bildet. Diese erwiesen sich als identisch mit dem Reduktionsprodukt des Hydrangenol-monomethyläthers.

Oxydation von Monomethyläther-dihydro-hydrangeasäure.

0.5 g der Säure werden in wenig Sodalösung gelöst, mit 100 ccm 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt und bei Zimmer-Temperatur 30 Min. geschüttelt. Der Überschuß an Permanganat wird durch Zusatz von Sulfitlösung beseitigt, die vom Mangan-Schlamm abfiltrierte Lösung angesäuert, filtriert und ausgeäthert. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt eine farblose, krystallinische Substanz, die nach dem Umlösen aus Petroläther und dann aus Benzol farblose Krystalle vom Schmp. 102—103° bildet. Der Misch-Schmp. mit synthetischer β -[*p*-Methoxy-phenyl]-propionsäure zeigte keine Depression.

0.0582 g Oxydat.-Prod. (Schmp. 102—103°): 0.1418 g CO₂, 0.0364 g H₂O.
 $C_{10}H_{12}O_4$. Ber. C 66.63, H 6.72. Gef. C 66.45, H 7.00.

Trockne Destillation von Dihydro-hydrangeasäure.

Erhitzt man Dihydro-hydrangeasäure trocken in einer kleinen Retorte, so destilliert unter Kohlensäure-Abspaltung eine ölige, bald krystallisierende Substanz über. Diese bildet, aus Wasser umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 108°. Letztere erwiesen sich als identisch mit der phenolischen Substanz C₁₄H₁₄O₂, die Asahina und Miyake aus Desoxy-hydrangeolsäure durch Erhitzen mit HCl im Rohr dargestellt haben.

Beim Benzoylieren nach Schotten-Baumann liefert das Phenol ein Dibenzoylderivat: farblose Nadeln, Schmp. 106°.

0.0657 g Benzoat: 0.1911 g CO₂, 0.0299 g H₂O.
 $C_{28}H_{22}O_4$. Ber. C 79.58, H 5.26. Gef. C 79.33, H 5.09.

3.4'-Dimethoxy-benzoin.

7 g *m*-Methoxy-benzaldehyd-cyanhydrin¹⁰⁾ (Rohprodukt) wurden in viel Äther gelöst, unter Zusatz von entwässertem Glaubersalz 24 Stdn. stehen gelassen und dann filtriert. Die Lösung wurde hiernach in das Grignard-Reagens, welches aus 23 g *p*-Brom-anisol und 2.3 g Magnesium dargestellt war, eingetröpfelt und noch 1 Stde. weiter erhitzt. Dann fügte man Wasser hinzu, schüttelte durch und ließ die filtrierte, wäßrige Lösung einige Tage stehen. Die dabei ölig ausgeschiedene Substanz löste man in wenig Alkohol und stellte die Lösung in den Eisschrank. Man erhielt hierbei eine krystallinische Ausscheidung, die, aus Alkohol umgelöst, farblose Prismen vom Schmp. 60° bildete. Ausbeute nur 0.5 g. Das so gewonnene 3.4'-Dimethoxy-benzoin ist in den meisten Lösungsmitteln, außer Petroläther, leicht löslich und löst sich in konz. Schwefelsäure mit tief roter Farbe.

0.0731 g Sbst.: 0.1882 g CO₂, 0.0382 g H₂O.
 $C_{16}H_{16}O_4$. Ber. C 70.56, H 5.93. Gef. C 70.21, H 5.85.

¹⁰⁾ Den *m*-Methoxy-benzaldehyd haben wir aus *m*-Methoxy-benzanilid nach Sonn., B. 52, 1929 [1919], dargestellt. Aus 28 g Anilid erhielten wir 48 g Anil-Zinn-doppelsalz und aus diesem durch Wasserdampf-Destillation 14.8 g *m*-Methoxy-benzaldehyd (Sdp. 228—230°). Bei der Einwirkung von naszierendem Cyanwasserstoff auf diesen Aldehyd resultierte das nicht krystallisierende Cyanhydrin, welches ohne weiteres zur Verwendung kam.

Dieses Benzoin reduziert Fehlingsche Lösung und geht dabei in 3.4'-Dimethoxy-benzil, Schmp. 86°, über.

3.4'-Dioxy- α , β -diphenyl-äthan.

Weder Jodwasserstoff und roter Phosphor, noch Jodwasserstoff und Zink, Eisessig und Zink, Natrium und Alkohol, Zink-amalgam und Salzsäure reduzieren das 3.4'-Dimethoxy-benzoin zum Diphenyl-äthan-Derivat. Erst mit Hilfe des folgenden Verfahrens kam man zum Ziel: 1 g 3.4'-Dimethoxy-benzoin wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und auf dem Wasserbade, unter Zusatz vom Zink und allmählichem Zutropfen von Salzsäure, erhitzt, bis sich eine Probe mit konz. Schwefelsäure nicht mehr färbte. Dann wurde die Lösung vom Zink abgegossen, mit 50 ccm konz. HCl und 20 g Zink-Amalgam versetzt, 20 Stdn. auf dem Drahtnetz gekocht, hiernach mit Wasser verdünnt und mit Äther erschöpft. Beim Verdampfen des Äthers blieb ein eigentümlich nach Diphenyl-äthan riechender Sirup zurück, der ohne weitere Reinigung mit 10 ccm konz. Jodwasserstoffsäure und 10 ccm Eisessig 5 Stdn. gekocht wurde. Dann wurde das Produkt mit Bisulfit-Lösung entfärbt, mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die beim Verdampfen des Äthers zurückbleibende Substanz bildete ein hell bräunliches Öl, das teilweise krystallisierte. Zur Benzoyleierung suspendierte man es in 20 ccm 10-proz. Natronlauge und schüttelte mit 2 ccm Benzoylechlorid. Das dabei ausgeschiedene, klebrige Produkt wurde mit Benzin extrahiert und die Benzin-Lösung verdampft. Der Rückstand lieferte beim wiederholten Umkrystallisieren aus Alkohol rein weiße, sternförmig gruppierte, feine Nadeln, die bei 106° schmolzen. Eine Mischprobe mit der Benzoyleverbindung des Phenols $C_{14}H_{14}O_2$ aus Dihydro-hydrangeasäure schmolz bei derselben Temperatur.

0.0498 g Sbst.: 0.1447 g CO_2 , 0.0239 g H_2O .

$C_{28}H_{22}O_4$. Ber. C 79.58, H 5.26. Gef. C 79.25, H 5.37.

Verseift man das Benzoylederivat mit alkohol. Kali und krystallisiert das so erhaltene, freie Phenol aus heißem Wasser um, so erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 108°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Phenol $C_{14}H_{14}O_2$ aus Dihydro-hydrangeasäure zeigte keine Depression.

59. Max Bergmann und Ferdinand Stern¹⁾: Notiz über Acetylierung von Amino-säuren mittels Ketens.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Leder-Forschung in Dresden.]
(Eingegangen am 6. Januar 1930.)

Die günstigen Erfahrungen, die wir bei unseren Peptid-Synthesen²⁾ mit den Acetylervaten von Amino-säuren und Peptiden gemacht haben, veranlaßten uns, die bekannten Verfahren zur Gewinnung dieser Acetyl-derivate zu überprüfen³⁾ und neue aufzusuchen. Hierbei hat sich die Acetylierung mit Hilfe von Keten so gut bewährt, daß wir die kurze Mitteilung einiger Erfahrungen nicht für überflüssig halten.

Es ist bekannt, daß Keten mit Wasser Essigsäure, mit Alkohol Essigester und mit Aminen substituierte Acetamide liefert; ferner ist bekannt,

¹⁾ vergl. Dissertation F. Stern, München 1926.

²⁾ A. 449, 277 [1926].

³⁾ vergl. M. Bergmann und L. Zervas, Biochem. Ztschr. 203, 280 [1928].