

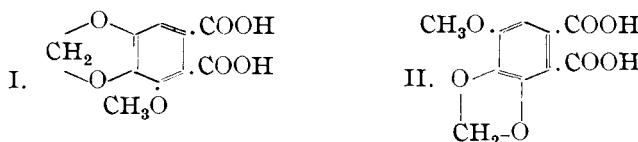
419. Ernst Späth, Leopold Schmid und Heinz Sternberg: Konstitution und Synthese der Kotarnsäure und Synthese der 3,4-Methylendioxy-5-methoxy-phthalsäure (Iso-kotarnsäure).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 16. November 1934.)

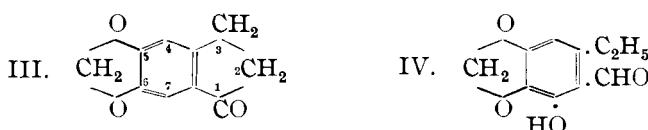
Die Phenol-carbonsäuren, ihre Methyl- und Methylenäther haben in vieler Beziehung Interesse. Eine große Bedeutung kommt ihnen dadurch zu, daß sie teils frei, teils in Form von Estern oder ähnlichen Verbindungen als Erzeugnisse des Pflanzenkörpers aufgefunden wurden. Noch zahlreicher sind die Fälle, in denen man durch Abbau von Pflanzenstoffen, besonders von Alkaloiden, Gerbstoffen, Flechtenstoffen, Pflanzenfarbstoffen und Harzen, zu solchen Säuren gelangen kann. Die Kenntnis der Struktur dieser Oxy-carbonsäuren und der verwandten Äther-säuren ist daher Voraussetzung für viele Probleme der Naturstoff-Chemie, und ihre Synthese ist gleichfalls von Wichtigkeit.

Auf Grund der Arbeiten von Freund und Perkin wird der Kotarnsäure, welche zu dieser Gruppe von Verbindungen gehört und als Abbauprodukt des Kotarnins und damit des Narkotins bekannt geworden ist, die Formel I der 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-phthalsäure zugeschrieben, während die isomere Säure II, die 3,4-Methylendioxy-5-methoxy-



phthalsäure, bisher nicht beschrieben wurde. Freund¹⁾ hat gefunden, daß bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Kotarnin-anil die Methoxylgruppe zu phenolischem Hydroxyl verseift wird. Er prüfte daraufhin die Anile der 3 isomeren Methoxy-benzaldehyde auf ihr Verhalten bei dieser Reaktion und stellte fest, daß nur im Falle des *o*-Methoxy-benzaldehyd-anils Entmethylierung zu beobachten war; er zog daraus den Schluß, daß die Methoxylgruppe des Kotarnins zum Aldehyd-Carbonyl in *o*-Stellung angeordnet ist.

Einen überzeugenderen Beweis hat dann Perkin²⁾ erbracht. In das 5,6-Methylendioxy-hydridon-(1) (III), dessen Konstitution durch die Umwandlung in Hydrastsäure sichergestellt werden konnte, wurde auf dem Wege über das Nitro-, Amino- und Oxy-Derivat eine Methoxylgruppe eingeführt, welche naturgemäß entweder in Stellung 4 oder 7 eingetreten sein konnte. In beiden Fällen mußte sich bei der Oxydation, die an dem

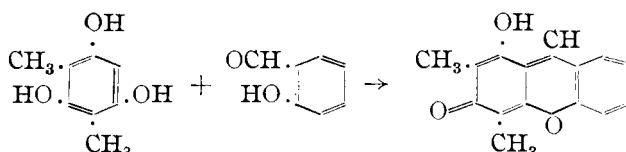


¹⁾ M. Freund u. F. Becker, B. **36**, 1521 [1903].

²⁾ W. H. Perkin, R. Robinson u. F. Thomas, Journ. chem. Soc. London **95**, 1977 [1909].

Kondensationsprodukt mit Piperonal durchgeführt wurde, die 3-Methoxy-4,5-methylendioxy-phthalsäure (I) bilden, welche mit der Kotarnsäure identisch war.

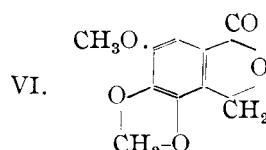
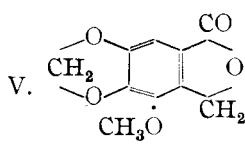
Unsere Prüfung der Konstitution des Kotarnins und damit der Kotarnsäure beruht auf der Überlegung, daß *o*-Oxy-aldehyde nach Weidel³⁾ leicht mit *C*-Methyl-phloroglucinen unter Ringschluß reagieren, z. B.:



Für diese Reaktion schien uns am besten das Dihydro-norkotarnon (IV) geeignet, das bisher unbekannt war. Wir arbeiteten zunächst eine brauchbare Modifikation der Umsetzung von Kotarnin-anil mit Jod-methyl¹⁾ aus und gewannen aus dem so erhältlichen Nor-kotarnon durch katalytische Hydrierung den gewünschten Aldehyd IV. Er kondensierte sich leicht und in guter Ausbeute mit *C*-Methyl-phloroglucin zu einer krystallisierten Verbindung, welche die erwartete Zusammensetzung aufwies. Dieser Ringschluß ist nur bei *o*-Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe zum Aldehyd-Carbonyl des Dihydro-norkotarnons denkbar, wie wir in Formel IV vorweggenommen haben; damit ist die Konstitution der Kotarnsäure (I) in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Freund und Perkin neuerdings gestützt.

Nach dieser Überprüfung der Formel I für die Kotarnsäure schritten wir an eine neue Synthese derselben und ihres bisher unbekannten Isomeren (II). Myristicinsäure wurde mit Formaldehyd in Eisessig bei Gegenwart von HCl kondensiert, wobei die beiden zu erwartenden Phthalide V und VI entstanden. Die eine dieser Verbindungen, welche bei 179–181° schmolz, ließ sich leicht isolieren; die Reindarstellung des zweiten, bei 150–151° schmelzenden Lactons bereitete beträchtliche Schwierigkeiten, ließ sich aber schließlich mittels Acetons befriedigend bewerkstelligen.

Durch Kaliumpermanganat-Oxydation erhielten wir aus dem bei 150–151° schmelzenden Lacton glatt die Kotarnsäure, so daß diesem Phthalid die Formel V zugeschrieben werden muß. Die bei 179–181° schmelzende isomere Verbindung kann somit nur die Formel VI besitzen. Dieser letztere Stoff lieferte bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die 3,4-Methylendioxy-5-methoxy-phthalsäure. Ihr Anhydrid schmolz bei 196–197°; es fluoresciert in acetonischer Lösung. Für diese Säure II scheint



uns der Name Iso-kotarnsäure vorteilhaft. Da die Reindarstellung des Lactons VI glatt verläuft, kann die Iso-kotarnsäure auf diesem Wege ziemlich leicht gewonnen werden.

³⁾ H. Weidel u. F. Wenzel, Monatsh. Chem. 21, 62 [1900].

Beschreibung der Versuche.

Darstellung und Hydrierung von Nor-kotarnon.

22 g Kotarnin-anil¹⁾ wurden unter Rückfluß mit 12 ccm Jodmethyl übergossen, nach dem Abklingen der Reaktion in 70 ccm 3-proz. HCl auf dem Wasserbade gelöst, 10 ccm gesättigter KJ-Lösung zugefügt und über Nacht im Kässchrank stehen gelassen. Das krystallisierte Jodmethylat wurde abgesaugt, mit 25-proz. KJ-Lösung gewaschen und getrocknet. Ausbeute 19 g.

19 g dieses Jodmethylates wurden in 100 ccm heißen Wassers gelöst und unter Durchleiten von Stickstoff 14 ccm 30-proz. Natronlauge hinzugefügt. Nach längerem Erhitzen wurden wieder 14 ccm der Lauge und 100 ccm Wasser zugesetzt und nach 2 Stdn. abkühlen gelassen. Der entweichende Stickstoff wurde durch *n*-HCl geleitet und die gebildete Menge Trimethylamin zur Kontrolle der Reaktion titriert; sie betrug 36 % d. Th. Die alkalische Lösung des Abbau-Produktes wurde filtriert, CO₂ eingeleitet, abgesaugt und die Mutterlauge ausgeäthert. Das so gewonnene Produkt wurde durch Lösen in NaOH, Fällen mit CO₂, Ausäthern und Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Schmp. 88–89°. Ausbeute 1.523 g. Nach der Vorschrift von Freund erhielten wir nur 0.144 g Nor-kotarnon aus 22 g Kotarnin-anil. Das Nor-kotarnon enthält kein Methoxyl.

Zur Hydrierung von 0.497 g Nor-kotarnon in methylalkohol. Lösung verwendeten wir 0.12 g 20-proz. Pd-Tierkohle. In 15 Min. wurden 58.5 ccm Wasserstoff aufgenommen, ber. 62.2 ccm (16°, 750 mm). Die klar filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 120–130° Luftbad-Temperatur destilliert (0.418 g). Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther: 50.5–51.5°.

4.340 mg Sbst.: 9.850 mg CO₂, 1.956 mg H₂O (Pregl).

C₁₀H₁₀O₄. Ber. C 61.83, H 5.19. Gef. C 61.90, H 5.04.

Kondensation von Dihydro-norkotarnon mit *C*-Methyl-phloroglucin.

Das zum Versuch verwendete Methyl-phloroglucin wurde aus Methyl-phloroglucin-carbonsäure durch Hochvakuum-Destillation bei 220° erhalten. Schmp. im Vak.-Röhrchen 213–215°.

0.1 g Dihydro-norkotarnon und 0.075 g Methyl-phloroglucin wurden mit 1 ccm Eisessig erwärmt, 0.4 ccm konz. HCl zugefügt und kurz auf dem Drahtnetz erhitzt. Nach 12 Stdn. wurde der Niederschlag (0.136 g) abgesaugt, 5-mal mit Wasser ausgekocht, filtriert, der ungelöste Rückstand in 15 ccm Eisessig gelöst, filtriert und mit 6 ccm konz. HCl versetzt; nach 12 Stdn. wurde filtriert, 5-mal mit Wasser ausgekocht und aus Methylalkohol umkristallisiert (0.025 g). Schmp. im Vak.-Röhrchen 242° unt. Zers.

4.860 mg Sbst.: 12.050 mg CO₂, 2.087 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₅. Ber. C 68.43, H 4.73. Gef. C 67.62, H 4.80.

Kondensation von Myristicinsäure mit Formaldehyd.

12 g Myristicinsäure⁴⁾ wurden in 180 ccm Eisessig gelöst, 100 ccm rauhende HCl und 6 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung zugesetzt, 50 Min.

⁴⁾ Den zwingendsten Konstitutions-Beweis der Myristicinsäure haben kürzlich W. Baker, C. V. Montgomery u. H. A. Smith, Journ. chem. Soc. London **1932**, 1281, erbracht.

auf dem Wasserbade erhitzt, in Wasser eingegossen und mit NaHCO_3 gesättigt. Diese Lösung wurde mit reichlich Äther mehrfach ausgeschüttelt, der Äther mit Bicarbonat behandelt und abdestilliert. Das Rohprodukt wog 8.7 g und schmolz bei $140-158^\circ$, war also ein Gemisch. Ein Teil wurde aus Chloroform-Aceton mehrfach umgelöst. Schmp. $179-181^\circ$. Eine weitere, weniger reine Menge dieses Lactons (VI) erhielten wir bei mehrmaliger Destillation bei 0.05 mm und $170-190^\circ$ Luftbad-Temperatur und Krystallisation aus Aceton. Ausbeute 0.79 g.

4.305 mg Sbst.: 9.013 mg CO_2 , 1.535 mg H_2O . — 5.113 mg Sbst.: 4.45 ccm $n/30\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5$. Ber. C 57.68, H 3.88, CH_3O 14.91.

Gef. „, 57.10, „, 3.99, „, 15.00.

Die Mutterlaugen wurden vom Aceton befreit, im Hochvakuum destilliert und mit Äther digeriert; das Schwerlösliche wurde aus Äther umgelöst; es schmolz bei $143-149^\circ$ und gab mit dem Lacton VI vom Schmp. $179-181^\circ$ bei geeignetem Mischungs-Verhältnis Depression. Auf Grund dieser Depression wurde die weitere Aufarbeitung kontrolliert. Beim Umlösen aus Aceton, dann aus Aceton-Äther und schließlich mehrmals aus Äther allein wurde ein konstanter Schmp. von $150-151^\circ$ erreicht, der dem Lacton V zukommt. Ausbeute 0.426 g. Depression mit dem Isomeren VI.

5.521 mg Sbst. (Schmp. $150-151^\circ$): 11.678 mg CO_2 , 1.840 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5$. Ber. C 57.68, H 3.88. Gef. C 57.69, H 3.73.

Alle Mutterlaugen wurden ausgeäthert; sie enthielten reichlich Lacton-Gemisch, das bei geeigneter Aufarbeitung weitere Mengen der reinen Phthalide V und VI gab.

Oxydation des Lactons VI (Schmp. $179-181^\circ$).

0.50 g des Lactons wurden mit 20 g 5-proz. KOH unter Erhitzen gelöst, mit 100 ccm Wasser verdünnt und innerhalb eines Tages 102 ccm 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung zugefügt. Dann wurde mit SO_2 entfärbt, mit HCl angesäuert, das SO_2 im Vakuum vertrieben, mit Äther extrahiert, mit Bicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, angesäuert und wieder mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde im Hochvakuum bei $190-210^\circ$ sublimiert, das Sublimat in wenig Aceton aufgenommen, mit der gleichen Menge Wasser versetzt und stark eingeengt. Dabei schied sich ein nicht weiter untersuchtes Nebenprodukt ab, das unter Aufschäumen bei $255-257^\circ$ im Vakuum-Röhrchen schmolz. Die Mutterlauge dieser Verbindung wurde eingedampft, im Hochvakuum sublimiert und durch Lösen in Aceton, Zufügen von absol. Äther und Einengen unter Ersatz des verdampfenden Acetons durch absol. Äther die Iso-kotarnsäure (II) als Anhydrid abgeschieden. Schmp. nach Hochvakuum-Sublimation: $196-197^\circ$. Bei geeignetem Mischungs-Verhältnis Schmelzpunkts-Depression mit dem bei $161-163^\circ$ schmelzenden Anhydrid der Kotarnsäure. Ausbeute an Isokotarnsäure-anhydrid (Schmp. $196-197^\circ$): 0.094 g.

4.973 mg Sbst.: 9.858 mg CO_2 , 1.304 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_6$. Ber. C 54.05, H 2.72. Gef. C 54.06, H 2.93.

Oxydation des Lactons V (Schmp. 150—151°).

Die Oxydation von 0.3 g des Lactons wurde wie oben durchgeführt. Nach dem Lösen des MnO_2 mittels SO_2 wurde salzsauer extrahiert, der Äther mit Bicarbonat ausgeschüttelt, die alkalische Lösung angesäuert und wieder extrahiert. Schmp. nach Sublimation im Hochvakuum und Umlösen aus Aceton + absol. Äther: 161—163°. Im Gemisch mit Kotarnsäure-anhydrid aus Kotarnin, das den gleichen Schmelzpunkt aufwies, trat keine Depression ein.

5.180 mg synthet. Sbst.: 10.210 mg CO_2 , 1.170 mg H_2O .
 $C_{10}H_6O_6$. Ber. C 54.05, H 2.72. Gef. C 53.76, H 2.53.

420. Ernst Späth und Friederike Keszler: Erwiderung auf Bemerkungen von H. Walbaum und A. Rosenthal.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 16. November 1934.)

H. Walbaum und A. Rosenthal haben letzthin¹⁾ Bemerkungen zu unserer Abhandlung über die Konstitution des Veilchenblätter-Aldehyds²⁾ veröffentlicht, in welchen sie unsere Art der Zitierung irreführend und unberechtigt nennen.

Wir haben nämlich in Zeile 9—10 unserer Arbeit angeführt: „Außerdem machte ihre (d. h. Walbaums und Rosenthal's) Untersuchung wahrscheinlich, daß die Moleköl des Aldehyds aus einer unverzweigten Kette mit 2 Doppelbindungen oder einer dreifachen Bindung besteht.“ Wir müssen diesen Wortlaut vollinhaltlich aufrecht erhalten. Walbaum und Rosenthal³⁾ haben nämlich einen nur durch Destillation gereinigten Veilchenblätter-Aldehyd für ihre weiteren Untersuchungen verwendet und nicht ein Material, welches durch eindeutige Methoden als einheitlich gekennzeichnet war. Wie wir aber bei unseren Versuchen feststellen konnten, besteht der destillierte Veilchenblätter-Aldehyd aus einem Gemisch des gesuchten Aldehyds mit einer nicht aldehydischen Verbindung, welche z. T. in gleichen Intervallen siedet. Allein aus diesem Grunde ergibt sich schon, daß wir gezwungen waren, die Angaben der genannten Autoren nur für Wahrscheinlichkeits-Angaben zu halten und sie neuerlich durchzuprüfen. Wir freuten uns aber, daß wir die Mitteilungen der beiden Autoren in wesentlichen Punkten bestätigen konnten. Es besteht kein Zweifel, daß die Arbeit von Walbaum und Rosenthal trotz der angegebenen Ausbeuten mit einer Unsicherheit behaftet ist, und daß daher unser Ausdruck „wahrscheinlich“ berechtigt erscheint.

Walbaum und Rosenthal schreiben in ihren Bemerkungen, daß sie in „völlig überzeugender Weise dargetan haben, daß der Aldehyd kein Ring-System, sondern eine unverzweigte Kette mit 2 nicht konjugierten Doppelbindungen enthält, also ein Nonadienal ist.“ Einen Beweis dafür, daß der Veilchenblätter-Aldehyd eine Verbindung mit 2 Doppelbindungen und nicht mit einer dreifachen Bindung ist, erbringen die Verfasser lediglich durch Bestimmung der Molekularrefraktion, die aber, weil eine Prüfung auf Einheit-

¹⁾ H. Walbaum u. A. Rosenthal, B. **67**, 1804 [1934].

²⁾ E. Späth u. F. Keszler, B. **67**, 1496 [1934].

³⁾ H. Walbaum u. A. Rosenthal, Journ. prakt. Chem. [2] **124**, 55 [1929].