

aus Äther erhöhte den Schmp. auf 102–103°. Misch-Schmp. mit authent. 2.4.6-Trimethyl-D-galaktose 101–102°.

Zur Analyse wurde 12 Stdn. bei 64°/3 Torr über Diphosphorpentoxyd und Paraffin getrocknet.

$C_9H_{18}O_6$ (222.2) Ber. C 48.64 H 8.16 3 OCH_3 41.89 Gef. C 49.02 H 7.91 OCH_3 42.69
 $[\alpha]_D^{25}$: + 126.5° (4 Min.) \rightarrow + 88.4° (Endwert nach 3 Stdn., $c = 1.08$ in Wasser).

2.4.6-Trimethyl-D-galaktose-anilid: 54 mg Trimethyl-galaktose wurden mit 23 mg frisch dest. Anilin (1 Mol.) in 2 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. vorsichtig unter Rückfluß erhitzt. Die hellgebliebene Lösung engten wir i.Vak. stark ein. Die dabei abgeschiedenen Kristalle wurden mit Äther verrieben, abzentrifugiert und mit alkoholhaltigem Äther und danach mit reinem Äther gewaschen. Die vereinigten Waschflüssigkeiten wurden i.Vak. eingedampft. Der Rückstand lieferte, in 2 ccm Äthanol aufgenommen und mit frischem überschüssigem Anilin versetzt, nach 3stdg. Erhitzen eine weitere beträchtliche Menge Anilid, das auf die gleiche Weise isoliert wurde. Der Schmp. des Rohproduktes war 172°. Nach Umkristallisation aus säurefreiem Essigester erhielten wir schöne, farblose, i.Vak. sublimierbare Prismen vom Schmp. 177°.

$C_{15}H_{23}O_5N$ (297.4) Ber. 3 OCH_3 31.31 Gef. OCH_3 31.02
 $[\alpha]_D^{25}$: -90° (10 Min.) \rightarrow + 38.8° (Gleichgewichtseinstellung mit einer Spur $n/_{10}$ HCl katalysiert; $c = 0.5$ in Aceton).

Perjodatoxydation der Lacto-N-tetraose: 141.4 mg wasserfreie Tetraose (0.2 mMol) und 217 mg Natriummetaperjodat ($5 \cdot 0.2$ mMol = 213.9 mg) wurden in 25 ccm Wasser gelöst und bei 22° im Dunkeln stehen gelassen. Nach 48 Stdn. wurde ein aliquoter Teil zur Titration entnommen¹⁷⁾, die einen Verbrauch von 4.7 der eingesetzten 5 Moll. Perjodat anzeigte. Nach 72 Stdn. war kein Perjodat mehr vorhanden (Tüpfelreaktion!). Zur Entfernung des gebildeten Jodats und der Ameisensäure haben wir zunächst mit Ionenaustauschern behandelt. Da es uns auf diese Weise nicht gelang, die letzten Spuren von Jodat zu beseitigen, haben wir mit 1 ccm verd. Schwefelsäure und einigen Tropfen Kaliumjodidlösung versetzt und das wenige ausgeschiedene Jod nach 3 Min. mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach erneuter Austauscherbehandlung wurde die Lösung i.Vak. eingedampft. Den Rückstand haben wir mit 10 ccm 2 n H_2SO_4 2.5 Stdn. bei 105° in zuge-schmolzener Ampulle hydrolysiert. Nach Neutralisation mit Bariumhydroxydlösung ergab das Papierchromatogramm reichlich Galaktose und Glucosamin; Glucose war abwesend.

73. Walter Mayer und Rolf Fikentscher¹⁾: 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 17. November 1955)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Brom-trimethyläther-gallussäure, nach einem verbesserten Verfahren leicht aus Trimethyläther-gallussäure zugänglich, läßt sich in Gegenwart von Kupferpulver leicht zur Hydroxy-trimethyläther-gallussäure verseifen. Einige irrtümliche Angaben der Literatur über diese Verbindung werden berichtigt. Ihre Entmethylierung mit $AlBr_3$ oder $AlCl_3$ führt in glatter Reaktion zur 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure. Eine am entsprechenden Methylester gleicherweise durchgeführte Entmethylierung ergab unter Schonung der Estergruppe 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure-methylester.

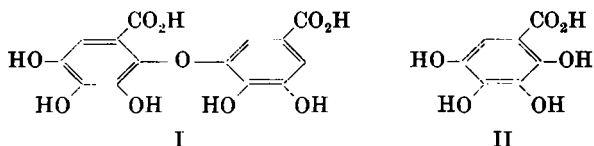
Dehydro-digallussäure²⁾ (I) liefert beim Erwärmen in verd. Natronlauge nahezu 1 Mol. Gallussäure²⁾. Eine ähnlich leichte Spaltung einer Diphenyl-

¹⁷⁾ Methodik: Vergl. I. c.²⁾.

¹⁾ Teil der Diplomarb. und Dissertat. R. Fikentscher, Heidelberg 1954 bzw. 1956.

²⁾ W. Mayer, Liebigs Ann. Chem. 578, 34 [1952].

ätherbindung findet man in der Hydrolyse der 2,4-Dinitrophenyl-äther von Phenolen³). Bei einer hydrolytischen Spaltung der Dehydro-digallussäure (I) sollte neben Gallussäure auch 2,3,4,5-Tetrahydroxy-benzoesäure (II) auftreten. Tatsächlich ließ sich aber außer Gallussäure keine andere definierte



phenolische Verbindung nachweisen. Es wurde daher vermutet, daß ein Teil des Moleküls I bei dieser Reaktion tiefgreifend zerstört wird²⁾. Um diese Frage zu klären, sollte festgestellt werden, ob sich das angenommene Spaltstück II unter der Alkalieinwirkung derartig verändern kann.

Die 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure (II) war nicht bekannt. Ihre Darstellung hatte A. M. Hamburg⁴⁾ ohne Erfolg versucht. Er erhielt beim Verkothen diazotierten Amino-trimethyläther-gallussäure-methylesters eine Verbindung, die er für Hydroxy-trimethyläther-gallussäure-methylester hielt. Von ihr aus führten Entmethylierungsversuche mit Jodwasserstoffsäure nicht zur gewünschten Tetrahydroxybenzoesäure, sondern immer nur zur Gallussäure. Die von uns⁵⁾ zuerst versuchte Carboxylierung des 1.2.3.4-Tetrahydroxy-benzols⁶⁾ (Apionol) unter den Bedingungen Kolbescher Synthesen ließ sich ebenfalls nicht verwirklichen. Zum gewünschten Ziel gelangten wir dann, recht glatt und einfach, durch Verseifung der Brom- zur Hydroxy-trimethyläther-gallussäure und deren Entmethylierung mit $AlBr_3$ oder $AlCl_3$.

Nach K. Feist und Dschu⁷⁾ wird aus Trimethyläther-gallussäure in Chloroform mit elementarem Brom und Eisenpulver als Halogenüberträger in etwa 25-proz. Ausbeute Brom-trimethyläther-gallussäure erhalten. Wir fanden, daß die Bromierung bei Zugabe von etwas Wasser auch ohne Eisenpulver mit mehrfach besserer Ausbeute verläuft⁸⁾. Die gleiche Verbindung ist auch durch Bromieren des Trimethyläther-gallussäure-methylesters mit Pyridiniumbromid-perbromid⁹⁾ und nachfolgende Esterverseifung zugänglich.

Das Halogen in der Brom-trimethyläther-gallussäure zeigt die bekannt große Resistenz des aromatisch gebundenen Halogens gegenüber alkalischen Reagenzien. Es ist daher verständlich, daß es Hamburg⁴⁾ nicht gelungen war, die Brom-trimethyläther-gallussäure zur entsprechenden Hydroxyverbindung zu verseifen. Die Reaktionsfähigkeit des Halogenatoms in *o*-Bromcarbonsäuren kann aber, wie K. W. Rosenmund und H. Harms¹⁰⁾ und später

³⁾ H. Zahn u. A. Würz, Z. analyt. Chem. **134**, 183 [1951].

⁴) Mh. Chem. **19**, 593 [1898].

⁵⁾ Siehe Diplomarb. R. Weiß, Heidelberg 1954.

⁶⁾ Darst. nach F. Wessely u. F. Lechner, Mh. Chem. 60, 159 [1932].

⁷⁾ Festschrift für A. Tschirch, Leipzig 1926, S. 23.

⁸⁾ Zum vermutlichen Mechanismus dieser Reaktion siehe Bromierung mit HOBr bzw. $[H_2BrO]^{\oplus}$; S. J. Branch u. B. Jones, J. chem. Soc. [London] 1954, 2317; 1955, 2921.

⁹⁾ E. C. Horning u. J. A. Parker, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2107 [1952].

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 2226 [1920].

W. R. H. Hurtley¹¹⁾ gezeigt haben, durch Zugabe von Kupferpulver oder Kupferacetat stark erhöht werden. Dieses Verfahren erlaubte uns, Brom-trimethyläther-gallussäure mit verd. Natronlauge zur Hydroxy-trimethyläther-gallussäure zu verseifen. Noch leichter als die Brom- setzt sich die Jod-trimethyläther-gallussäure zur Hydroxyverbindung um, während die entsprechende Chlorverbindung unter diesen Bedingungen nicht reagiert. Die beiden neuen Halogenderivate wurden mit Hilfe der Sandmeyer'schen Reaktion aus Amino-trimethyläther-gallussäure-methylester⁴⁾ hergestellt, der, wie wir fanden, sehr einfach über die Umsetzung von Brom-trimethyläther-gallussäure mit wäßrigem Ammoniak bei Anwesenheit von Kupferpulver zugänglich ist.

Hydroxy-trimethyläther-gallussäure schmilzt bei 104–105° und bildet mit Diazomethan den entsprechenden Methylester vom Schmp. 47–48°. Beide Verbindungen zeigen eine tiefblaue Eisenchloridreaktion. Die Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali führt zur bekannten 2.3.4.5-Tetramethoxy-benzoesäure¹²⁾. Da die gefundenen Schmelzpunkte für die Hydroxy-trimethyläther-gallussäure bzw. ihren Methylester jedoch nicht mit den von A. M. Hamburg⁴⁾ angegebenen (191 bzw. 85°) übereinstimmten, arbeiteten wir dessen Vorschrift genau nach. Dabei erhielten wir tatsächlich ein Reaktionsprodukt vom Schmp. 84°, es erwies sich aber identisch mit Trimethyläther-gallussäure-methylester. Ein Produkt mit einer blauen Eisenchloridreaktion war indessen dabei nicht entstanden.

Bei der Verkochung des Diazoniumsalzes war an Stelle einer Hydroxygruppe ein Wasserstoffatom in den Kern eingetreten, eine Reaktion, die an ähnlichen Verbindungen schon festgestellt worden war. So verliert nach F. B. Power und F. Shedden¹³⁾ das Diazo-äthylgallat beim Erhitzen mit Wasser im Einschlußrohr auf 220° den Stickstoff unter Bildung von Gallussäure-äthylester. Auch 3-Brom- und 3.5-Dibrom-toluol-4-diazoniumchlorid gehen beim Verkochen in die entsprechenden Halogenkohlenwasserstoffe über¹⁴⁾.

Hydroxy-trimethyläther-gallussäure wird durch Kochen mit 47-proz. Bromwasserstoffsäure unter Abspaltung von Kohlendioxyd zu Apionol entmethylt. Die Reaktion verläuft aber wenig einheitlich und führt teilweise zu dunkelgefärbten, schwer entfernbaren Nebenprodukten. Wird jedoch Hydroxy-trimethyläther-gallussäure in Benzol-Lösung mit AlBr₃ oder AlCl₃ erhitzt, so werden die Äthergruppierungen glatt gespalten¹⁵⁾, ohne daß es zu einer Decarboxylierung kommt. Es resultiert dabei in guter Ausbeute die gesuchte 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure (II).

Um eine vollständige Ätherspaltung zu erzielen, ist es notwendig, für jede Carboxy- oder Estergruppe 1 Mol. AlBr₃ oder AlCl₃ zusätzlich einzusetzen,

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1929, 1870.

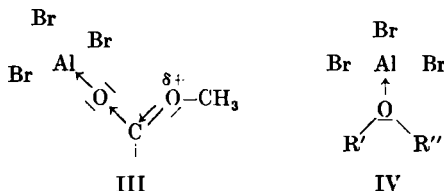
¹²⁾ W. Baker u. R. J. Savage, J. chem. Soc. [London] 1938, 1602.

¹³⁾ Proc. chem. Soc. [London] 17, 242 [1901]; C. 1902, 194.

¹⁴⁾ E. Wroblewsky, Liebigs Ann. Chem. 168, 159 [1873]; Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2704 [1884].

¹⁵⁾ Über Entmethylierungen mit AlBr₃ und AlCl₃ siehe Zusammenfassung von A. Lüttringhaus u. G. v. Sääf, Angew. Chem. 51, 915 [1938].

da diese Gruppen Aluminiumhalogenid bevorzugt addieren, wie dies bereits bei der Carbonylgruppe festgestellt worden war¹⁶⁾. Daß es hierbei auch bei Verwendung eines großen Überschusses an Spaltungsreagens nicht zur Verseifung einer gleichzeitig vorhandenen Estergruppe kommt, ist vielleicht auf den polarisierenden Einfluß des an der Carboxo-Anordnung zuerst addierten Aluminiumhalogenids zurückzuführen. Durch die damit verbundene starke Positivierung des Alkoxy-Sauerstoffs (siehe Formulierung III) dürfte er nicht mehr in der Lage sein, das für die Spaltung notwendige Addukt IV zu bilden.



Die 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure fällt als kristallisiertes, stabiles Monohydrat an, welches das Wasser nur sehr schwer und unter teilweiser Zersetzung abgibt. Eisen(III)-chlorid erzeugt eine langsam verblassende violett-blaue Färbung. Die für eine freie Gallussäure-Anordnung charakteristische Cyankaliprobe nach S. Young¹⁷⁾ ist negativ. In verd. Salz- oder Schwefelsäure decarboxyliert die Tetrahydroxybenzoesäure beim Erwärmen zu Apionol, eine Reaktion, die eine neue und einfache Synthese für Apionol eröffnet, welches nach den bisherigen Vorschriften nur mühsam und mit geringen Ausbeuten zu gewinnen war. 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure-methylester ist wie der Methylester der Pyrogallol-o-carbonsäure durch direkte Veresterung nur mit spärlichen Ausbeuten zugänglich. Durch die oben beschriebene partielle Entmethylierung läßt er sich aber leicht aus dem Hydroxy-trimethyläther-gallussäure-methylester erhalten. Sowohl der Methylester wie auch die freie Säure bilden mit Diazomethan nur den 2-Hydroxy-3.4.5-trimethoxybenzoesäure-methylester.

Eine Alkalieinwirkung unter den Bedingungen der Dehydro-digallussäure-Spaltung²⁾ verursachte lediglich eine teilweise Decarboxylierung der Tetrahydroxybenzoesäure zu Apionol. Ein Verlust an aromatischer Substanz tritt dabei nicht auf, wie die anschließende fast quantitative Überführung in Apionol-tetraacetat bezeugte. Dieses Verhalten zeigt, daß die Tetrahydroxybenzoesäure bei der Diphenyläther-Spaltung der Dehydro-digallussäure nicht als Intermediärprodukt auftritt; die Spaltung kann somit nicht auf einem hydrolytischen Mechanismus beruhen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir bestens für die Gewährung von Sachbeihilfen.

¹⁶⁾ P. Pfeiffer u. E. Haack, Liebigs Ann. Chem. 460, 156 [1928].

¹⁷⁾ Chem. News 48, 31 [1883].

Beschreibung der Versuche

1. Brom-trimethyläther-gallussäure: 50 g Trimethyläther-gallussäure¹⁸), in 500 ccm Chloroform gelöst, wurden mit 5 ccm Wasser als Bromierungskatalysator versetzt und unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Zu dieser Lösung wurden 38 g Brom in 100 ccm Chloroform unter kräftigem Rühren langsam zugegossen. Als nach 1½ Stdn. der Rücklauf farblos war, wurde das Erhitzen abgebrochen. Der nach Abdampfen des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde zweimal aus Wasser unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 149–150°¹⁹). Ausb. 45 g (66% d. Th.).

2. Hydroxy-trimethyläther-gallussäure: Eine Lösung von 13 g Brom-trimethyläther-gallussäure in 60 ccm 3*N* NaOH wurde nach Zugabe von 0.2 g Naturkupfer C in einen 100-ccm-Dreihalskolben eingebracht, welcher mit einem Rührer, Rückflußkühler und einem Gas-Ein- und -Ableitungsrohr versehen war. Nachdem die Luft durch Wasserstoff verdrängt war, wurde unter dauerndem Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 7 Stdn. lag das Halogen vollständig als Bromidion vor. Die jetzt bräunlich verfärbte alkalische Lösung wurde vom Kupferkatalysator abfiltriert und mit halbkonz. Salzsäure langsam angesäuert. Dabei fiel die Hydroxy-trimethyläther-gallussäure häufig in Form öligler Tröpfchen aus, die jedoch nach kurzer Zeit kristallisierten. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle resultierten lange farblose Prismen eines Monohydrates, die lufttrocken bei 84–85° schmolzen. Ausb. 8 g (75% d. Th.). Zur Analyse wurde bei Raumtemperatur über Calciumchlorid getrocknet.

$C_{10}H_{12}O_6 \cdot H_2O$ (246.2) Ber. C 48.78 H 5.73 OCH_3 37.81

Gef. C 48.80 H 5.93 OCH_3 37.79

Als *o*-Hydroxycarbonsäure bildet die Hydroxy-trimethyläther-gallussäure in Wasser und in Methanol einen tiefblauen Eisen(III)-Komplex. Diese Farbreaktion eignet sich auch zur papierchromatographischen Indizierung. Nach Beräuchern mit Ammoniak wird der blaue Fleck des Chromatogramms orangerot. R_F 0.78 ± 0.03^{20}).

Bei längerer Trocknung im Vak.-Exsiccator oder besser bei 10stdg. Trocknen bei 60°/14 Torr über Diphosphorpentoxyd verwittern die Kristalle unter Abgabe des Kristallwassers. Die wasserfreie Verbindung löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Essigester und Äther. Sie läßt sich aus Benzol, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff umkristallisieren. Prismatische Nadeln, Schmp. 104–105°.

$C_{10}H_{12}O_6$ (228.2) Ber. C 52.63 H 5.29 OCH_3 40.79 O 42.07

Gef. C 52.74 H 5.46 OCH_3 40.56 O 42.0

Hydroxy-trimethyläther-gallussäure-methylester: Zu einer Lösung von 1 g Hydroxy-trimethyläther-gallussäure in wenig Methanol wurde unter Eiskühlung ein Überschuß äther. Diazomethan-Lösung gegeben. Nach 2stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurde zur Trockene gebracht. Es blieb ein Sirup zurück, der beim Anreiben kristallisierte. Farblose Prismen aus Methanol-Wasser, Schmp. 47–48°. R_F 0.76 ± 0.03 . Eisen(III)-chlorid erzeugt eine blaue Färbung, die auf Zusatz von Ammoniak nach Orangerot umschlägt.

$C_{11}H_{14}O_6$ (242.2) Ber. C 54.54 H 5.82 OCH_3 51.25 Gef. C 54.54 H 6.06 OCH_3 51.50

Dimethylsulfat und Alkali reagiert mit der Hydroxy-trimethyläther-gallussäure oder ihrem Methylester unter Bildung eines in farblosen Prismen kristallisierenden Produktes vom Schmp. 87–88°, das sich durch Analyse, Schmp. und Misch-Schmp. mit 2.3.4.5-Tetramethoxy-benzoesäure¹²) identisch erwies.

3. Amino-trimethyläther-gallussäure aus Brom-trimethyläther-gallussäure: Im gleichen Apparat, wie unter 2. beschrieben, wurden 6 g Brom-trimethyläther-gallussäure, 0.5 g Naturkupfer C und 150 ccm 20-proz. wäßr. Ammoniak um-

¹⁸) F. Mauthner u. H. T. Clarke, Org. Syntheses I, 522.

¹⁹) Alle Schmelzpunkte sind, soweit nichts anderes vermerkt ist, korrigiert (Monoskop Block).

²⁰) Die R_F -Werte wurden alle mit 10-proz. Essigsäure nach der absteigenden Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2040a gl. ermittelt.

gesetzt. Außer Wasserstoff wurde gleichzeitig auch Ammoniakgas eingeleitet. Nach 7stdg. Erhitzen war die Umsetzung beendet. Zur Entfernung des Ammoniaks wurde das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Stde. unter alleinigem Durchleiten von Wasserstoff weitererhitzt und nach Abfiltrieren des Kupferpulvers i. Vak. eingengt. Darauf wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Schwefelwasserstoff von einer geringen Menge an Cu^{29} befreit. Das Filtrat des Sulfidniederschlags wurde i. Vak. auf etwa 100 ccm konzentriert und mit 4n NaOH auf etwa p_H 4 gebracht, wobei die Amino-trimethyläther-gallussäure ausfiel. Aus Wasser fast farblose Prismen, Schmp. 136–137°²¹). Sie lösen sich leicht in Alkohol, Äther, Benzol, in wäßr. Säuren und Alkalien.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (227.2) Ber. C 52.88 H 5.73 N 6.16 OCH_3 40.99

Gef. C 52.81 H 5.90 N 6.38 OCH_3 40.80

Durch Methylieren mit Diazomethan in Äther wurde hieraus der auch von M. Hamburg⁴⁾ auf anderem Wege dargestellte Amino-trimethyläther-gallussäure-methylester vom Schmp. 41° erhalten. Er zeigt wie die entsprechende Säure in Wasser, Alkohol und Äther eine kräftige blaue Fluoreszenz.

4. Chlor-trimethyläther-gallussäure: Eine Lösung von 5.2 g des Amino-trimethyläther-gallussäure-methylesters in 7 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser wurde bei -10° langsam mit 1.7 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Zu dieser Diazoniumsalzlösung wurde eine Aufschlammung von 2 g Kupfer(II)-chlorid und 4 g Natriumacetat in 30 ccm Aceton und 10 ccm Wasser gegeben. Die Mischung wurde 36 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, wobei anfänglich eine deutliche Stickstoffentwicklung zu bemerken war. Nach kurzem Erwärmen auf 60° wurde der Ansatz 12 Stdn. sich selbst überlassen. Beim Einengen i. Vak. fiel sodann ein Sirup aus, der durch Ausschütteln in 150 ccm Äther übergeführt wurde. Zur Entfernung saurer Bestandteile wurde die Ätherlösung mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung und dann gründlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert und der sirupöse Rückstand unter Rückfluß mit etwas Methanol und 15 ccm 2n NaOH verseift. Nach 1 Stde. wurde das Methanol abgedampft und die Lösung mit Salzsäure angesäuert. Der dabei erhaltene Niederschlag lieferte, aus Wasser umkristallisiert, lange farblose Stäbchen, die bei 135–137° schmolzen. Ausb. 3.5 g (etwa 65% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{Cl}$ (246.5) Ber. C 48.68 H 4.49 Cl 14.39 OCH_3 37.74

Gef. C 48.95 H 4.77 Cl 14.18 OCH_3 37.77

Chlor-trimethyläther-gallussäure löst sich in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform, schwerer in Benzol, Petroläther und Wasser. Unter den Bedingungen, die bei der entsprechenden Bromverbindung zur Hydroxy-trimethyläther-gallussäure führen, zeigte die vorliegende Chlorverbindung keinerlei Umsetzung.

5. Jod-trimethyläther-gallussäure: 4.75 g Amino-trimethyläther-gallussäure-methylester in 45 ccm n H_2SO_4 wurden bei -5° allmählich mit einer Lösung von 1.4 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Zu der kalten Diazoniumsalzlösung wurden dann 3.5 g Kaliumjodid in 60 ccm Aceton, 2 g Natriumacetat und 0.1 g CuJ gegeben. Der Ansatz blieb 14 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, wobei besonders in den ersten Stdn. eine deutliche Gasentwicklung festzustellen war. Zur Vervollständigung der Stickstoffabspaltung wurde dann noch 10 Stdn. auf 50° erwärmt. Beim Abdampfen des Acetons schied sich ein gelber Sirup aus, der in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung wurde mit 5-proz. Natriumcarbonat, dann mit 5-proz. Thiosulfatlösung und anschließend gut mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert. Der zuerst erhaltene Sirup kristallisierte nach 24 Stdn. im Kühlschrank.

Jod-trimethyläther-gallussäure-methylester löst sich in Alkohol, Aceton, Benzol, Chloroform und kristallisiert aus Methanol-Wasser in farblosen Nadeln, die bei 38–39° schmolzen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{J}$ (352.1) Ber. C 37.51 H 3.72 J 36.04 OCH_3 35.25

Gef. C 37.38 H 3.93 J 36.20 OCH_3 35.34

²¹⁾ C. J. Overmyer (J. Amer. chem. Soc. 49, 508 [1927]) gibt einen Schmp. von 137° an. Er erhielt die Verbindung durch Reduktion aus Nitro-trimethyläther-gallussäure.

Zur Darstellung der freien Jod-trimethyläther-gallussäure wurde die methanol. Lösung von 3 g des rohen Esters mit 16 ccm 2*n* NaOH $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols wurde die Säure mit verd. Salzsäure ausgefällt. Aus Äthanol-Wasser farblose feine Prismen vom Schmp. 150–152°. Ausb. 50% d. Th. (bezogen auf die Aminoverbindung).

$C_{10}H_{11}O_5J$ (338.1) Ber. C 35.52 H 3.28 J 37.54 OCH_3 27.54

Gef. C 35.38 H 3.49 J 37.8 OCH_3 27.70

Die Umsetzung der Jod-trimethyläther-gallussäure mit Natronlauge bei Anwesenheit von Naturkupfer C unter den Bedingungen wie bei 2. war bereits nach 1 Stde. beendet und führte in guter Ausbeute zur Hydroxy-trimethyläther-gallussäure.

6. 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoesäure (II): Zu 21.8 g $AlBr_3$ bzw. 9.3 g $AlCl_3$ in 250 ccm Benzol²²⁾ wurde unter kräftigem Turbinieren eine Lösung von 3 g wasserfreier Hydroxy-trimethyläther-gallussäure in 50 ccm Benzol eingetropft. Unter ständigem kräftigem Rühren wurde zum Sieden erhitzt, wobei das entsprechende Methylhalogenid und ein wenig Halogenwasserstoff frei wurden. Nach etwa 2 Stdn. wurde der kaum gefärbte, auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsansatz in eine Mischung von 50 g Eis und 30 ccm konz. Salzsäure gegossen. Beim Durchmischen fiel krist., fast farblose Tetrahydroxybenzoesäure aus. Ausb. etwa 60% der Theorie.

II kristallisiert aus Wasser in prismatischen Stäbchen mit 1 Mol. Kristallwasser, welches erst beim Erhitzen und unter Zersetzung abgegeben wird. Schmp. unscharf ab 218° (Zers.). R_F 0.45 ± 0.03 . Eisen(III)-chlorid erzeugt eine violettblaue, langsam verblasende Färbung. Kaliumcyanid zeigt dagegen keine Farbreaktion¹⁷⁾. Zur Analyse wurde 48 Stdn. bei Raumtemperatur und Normaldruck über Diphosphorpentoxid getrocknet.

$C_7H_6O_6 \cdot H_2O$ (204.1) Ber. C 41.18 H 3.95 O 54.87 Gef. C 41.05 H 4.25 O 54.6

II wird in Acetonlösung mit Diazomethan zum vorstehend beschriebenen Hydroxy-trimethyläther-gallussäure-methylester methyliert.

1.2.3.4-Tetrahydroxy-benzol (Apionol): 0.5 g Tetrahydroxybenzoesäure-monohydrat wurden unter Wasserstoff in 100 ccm 3*n* HCl zum Sieden erhitzt. Die Decarboxylierung war, wie die chromatographische Kontrolle ergab, nach 2stdg. Erhitzen beendet. Die farblose Lösung wurde danach im Extraktionsapparat erschöpfend ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers blieben 0.3 g reines, krist. Apionol zurück, welches durch seinen Schmp. und Misch-Schmp. (160°) und seinen R_F -Wert (0.64 ± 0.02)²⁰⁾ als solches charakterisiert wurde.

Alkalibehandlung von II: 2 g Tetrahydroxybenzoesäure-monohydrat wurden in 100 ccm luftfreier 2*n* NaOH gelöst und 5 Stdn. unter Durchleiten von Wasserstoff auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 20 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Das Papierchromatogramm zeigte II (R_F 0.45) und Apionol (R_F 0.64) in etwa gleicher Intensität der Eisenchloridfärbungen. Sicher nicht entstanden war Gallussäure, die unter diesen Bedingungen einen R_F -Wert von 0.52 besitzt.

Zur Feststellung, ob im alkalischen Medium neben der teilweisen Decarboxylierung auch tiefgreifende Veränderungen des Moleküls stattfanden, wurde nach Zugabe von weiteren 30 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dabei decarboxylierte auch die restliche Säure II zu Apionol. Anschließend wurde im Schacherl-Apparat erschöpfend ausgeäthert. Der getrocknete Rückstand des Ätherextraktes wurde nun durch Erwärmen mit 10 ccm Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure acetyliert. Nach Eingießen in Eiswasser kristallisierten 2.45 g Apionol-tetraacetat vom Schmp. 135 bis 137° aus (84% d. Th., bezogen auf die eingesetzte II). Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmp. auf 139–141°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigte keine Depression.

Methylester von II: 2 g Hydroxy-trimethyläther-gallussäure-methylester in 50 ccm Benzol²²⁾ wurden tropfenweise zu einer Lösung von 15 g $AlBr_3$ in 150 ccm Benzol zugegeben. Um ein Absetzen des ausfallenden $AlBr_3$ -Adduktes zu verhindern,

²²⁾ Zum Gelingen der Reaktion ist es notwendig, ein hochgereinigtes, thiophenfreies Benzol zu verwenden. Die Reinigung erfolgte nach l. c.¹⁶⁾.

wurde die Suspension stark turbiniert. Dann wurde 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei Methylbromid und etwas Bromwasserstoff entweichen. Die abgekühlte Mischung wurde nach beendeter Reaktion auf 100 g Eis und 15 ccm konz. Salzsäure gegossen. Nach einigem Umrühren kristallisierte in der wäßr. Schicht völlig reiner Tetrahydroxybenzoesäure-methylester in langen farblosen Nadeln aus. Ausb. 1.32 g (80% d.Th.).

Der Ester löst sich in Alkohol, Aceton, Dioxan, sehr schwer in Äther und in Benzol. Aus Wasser kristallisiert er mit 1 Mol. Kristallwasser, das beim 12stdg. Trocknen bei 60°/14 Torr über Diphosphorpentoxyd vollständig abgegeben wird. Die wasserfreie Verbindung sublimiert i. Vak. bei 160–180°. Der Schmelzpunkt im zugeschmolzenen Röhrchen beträgt 194–198°.

$C_8H_8O_6$ (200.1) Ber. C 48.01 H 4.03 OCH_3 15.50 Gef. C 47.99 H 4.30 OCH_3 15.35

Der Ester gibt wie die entsprechende Säure eine violettblaue, langsam verblassende Eisen(III)-chloridreaktion. R_F 0.53 \pm 0.02²⁰).

74. Stefan Goldschmidt und Christian Jutz: Über Peptid-Synthesen, IV. Mitteil.¹⁾: Glutaminsäure-Peptide

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

(Eingegangen am 2. Oktober 1955)

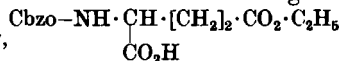
Herrn Kollegen K. Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Synthese verschiedener α - und γ -Peptide der L-Glutaminsäure unter Verwendung der sogenannten „Phosphorazo-Methode“^{2,3)} wird beschrieben. Racemisierungen wurden dabei nicht beobachtet.

Die Knüpfung der Carbonamid-Bindung über eine Aktivierung der Amino-gruppe in Form der Carbonylamino-Derivate²⁾ oder als *N*-substituierte Amide der Phosphorigen und Phosphorsäure^{3,4)} hat in den letzten Jahren steigende Bedeutung in der Peptid-Synthese erlangt. Von den an unserem Institut entwickelten Methoden – Carbonylaminofettsäureester-Methode und die sogenannte Phosphorazo-Methode – zeichnet sich letztere durch folgende Vorteile aus: Geringster experimenteller Aufwand, Erhaltung der optischen Aktivität bei Verwendung optisch aktiver Aminosäuren, Anwendbarkeit auch auf Peptid-ester und direkte Verwendung der Ester-hydrohalogenide zur Synthese. Im Bemühen auch andere natürliche Aminosäuren als die einfachen Monoaminocarbonsäuren umzusetzen, führten wir eine neue Synthese des biologisch bedeutsamen Tripeptides „Gluthation“¹⁾ aus.

In der vorliegenden Arbeit soll von einer Reihe weiterer α - und γ -Peptide der L-Glutaminsäure berichtet werden, die neu dargestellt wurden.

Zur Darstellung der α -Glutamylpeptide nach unserer Methode benötigten wir reinen *N*-Cbzo*)-L-glutaminsäure- γ -äthylester,



¹⁾ III. Mitteil.: St. Goldschmidt u. Ch. Jutz, Chem. Ber. **86**, 1116 [1953].

²⁾ St. Goldschmidt u. M. Wick, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 [1952].

³⁾ St. Goldschmidt u. H. Lautenschlager, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953].

⁴⁾ G. W. Anderson u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **74**, 5304; 5309 [1952]; vergl. auch Zusammenfassungen: Th. Wieland, Angew. Chem. **68**, 7 [1951]; **66**, 507 [1954]; St. Goldschmidt u. H. L. Krauß, ebenda **67**, 47 [1955].

*) Cbzo = $C_6H_5\cdot CH_2\cdot O\cdot CO-$