

## Ueber die Synthese der Homogentisinsäure.

von

**E. Baumann und S. Fränkel.**

(Der Redaction zugegangen am 9. August 1894.)

Der Nachweis der Constitution der aus dem Alkaptonharn abgeschiedenen Homogentisinsäure beruht in erster Linie darauf, dass diese Säure beim Schmelzen mit Aetzkali Hydrochinon und Gentisinsäure liefert und dass sie sehr leicht ein Lacton bildet. Durch das letztere Verhalten ist die Gegenwart der Seitenkette  $— CH_2 — COOH$  und ihre Orthostellung zu einer der beiden Hydroxylgruppen bewiesen<sup>1)</sup>.

Obschon nach den bisherigen Ermittlungen ein Zweifel an der Richtigkeit jener Beweisführung ausgeschlossen war, musste es doch noch erwünscht sein, sie auch durch die Synthese der Homogentisinsäure endgiltig bestätigt zu sehen.

Zu diesem Zwecke hat schon vor einigen Jahren Tahara<sup>2)</sup> auf Veranlassung des Einen von uns Versuche unternommen, wobei er vom Gentisinaldehyd ausging.

Aus äusseren Gründen sind jene Versuche nicht zum Abschlusse gelangt. Wir haben sie neuerdings wieder aufgenommen und sind dabei ohne wesentliche Schwierigkeiten zum Ziele gelangt. Der Weg, den wir einschlugen, ist folgender: Der nach der Methode von Tiemann und Reimer dargestellte Gentisinaldehyd wurde in den Dimethylgentisinaldehyd übergeführt, welcher zum Alkohol reducirt wurde; aus dem Alkohol wurde das Chlorid und aus diesem das Cyanid ge-

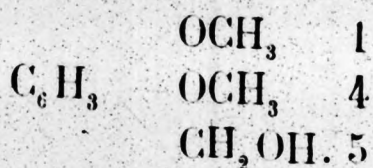
<sup>1)</sup> Wolkow und Baumann, diese Zeitschrift, Bd. 15, S. 228.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 15, S. 256.

bildet. Das letztere lieferte beim Verseifen die Dimethylhomogentisinsäure, aus welcher das Lacton der Homogentisinsäure und die Homogentisinsäure selbst erhalten wurde.

Bei der Darstellung des Gentisinaldehydes folgten wir der von Tiemann und Müller<sup>1)</sup> gegebenen Vorschrift, und erhielten dabei durchschnittliche Ausbeuten von ca. 25 Proc. des angewandten Hydrochinons. Der aus Benzol umkrystallisierte Gentisinaldehyd wurde durch mehrstündiges Erhitzen mit der berechneten Menge von Aetznatron (2 Mol.) und überschüssigem Jodmethyl in das von Tiemann und Müller beschriebene Dimethylderivat übergeführt.

### 1. Dimethylgentisinalkohol.



20 gr. Dimethylgentisinaldehyd wurden, in ca. 200 gr. Weingeist gelöst, mit Natriumamalgam unter Abkühlung und häufigem Schütteln behandelt. Nach Beendigung der Reduction wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether hinterliess beim Verdunsten ein dunkelbraunes Oel, von welchem bei der Destillation etwa  $\frac{1}{2}$  zwischen 277 und 285° übergingen. Der Rückstand bildete ein braunes Harz, das nicht weiter untersucht wurde. Durch eine zweite Destillation wurde der Dimethylgentisinalkohol rein erhalten. Er siedet unter gewöhnlichem Druck unzersetzt bei 278—279° und stellt eine fast farblose, stark lichtbrechende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit dar, welche bei starker Abkühlung (— 25°) dickflüssig wird, ohne zu erstarren. Er ist fast geruchlos und mit Wasserdämpfen nicht flüchtig.

Analyse: 0,1435 gr. Substanz gaben

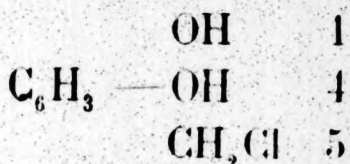
0,3405 gr. CO<sub>2</sub> = 64,71 % Kohlenstoff und  
0,093 » H<sub>2</sub>O = 7,2 » Wasserstoff.

Berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>:

		Gefunden:
C	64,22 %	64,71 %
H	7,14 »	7,2 »

<sup>1)</sup> Ber. d. D. chem. Ges., Bd. 14, S. 1986.

## 2. Dimethylgentisinchlorid:



(p-Dimethoxy-Benzylchlorid).

Der Alkohol lässt sich leicht und quantitativ in das Chlorid überführen, wenn in die kalte Benzollösung die berechnete Menge von Phosphorpentachlorid eingetragen wird. In kurzer Zeit ist die Einwirkung beendet. Die Benzollösung wird mit kaltem Wasser zur Beseitigung des Phosphoroxychlorids gewaschen, hierauf mit dem gleichen Volum Aether verdünnt, zur Entfernung der letzten Reste von Säuren mit Sodalösung geschüttelt und bei Zimmertemperatur verdunstet. Dabei krystallisirt das Chlorid in langen Prismen, welche durch Abwaschen mit Alkohol gereinigt wurden.

Das Chlorid schmilzt bei 72—73°. Es ist in Wasser unlöslich, in kaltem Weingeist löst es sich schwer, in Aether und in Benzol ist es leicht löslich.

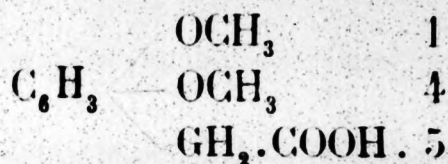
Analyse: 0.2275 gr. Substanz lieferten

0.1745 gr. Chlorsilber = 18,94% Chlor.

	Berechnet:	Gefunden:
Chlor	19,03%	18,94%

Das Chlorid ist ausgezeichnet durch die Leichtigkeit, mit welcher es Salzsäure abspaltet, unter Bildung complicirt zusammengesetzter Producte. Diese Zersetzung erfolgt schon beim Erwärmen des Chlorids bei Wasserbadtemperatur. Sie ist sehr störend und einer guten Ausbeute bei der Darstellung des Cyanids hinderlich.

## 3. Dimethylhomogentisinsäure.



Die Umwandlung des Chlorids in das Cyanid gelingt wegen der leichten Zersetzlichkeit der ersteren nicht auf gewöhnlichem Wege. Als eine weingeistige Lösung des Chlorids

mit der äquivalenten Menge von reinem Cyankalium, das in wenig Wasser gelöst war, einige Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt wurde, erhielten wir keine Spur des gesuchten Cyanids. Ebenso wenig erfolgreich waren Versuche, bei welchen das Chlorid innig gemengt mit Quecksilbercyanid erhitzt wurde.

In unreinem Zustande und mit wenig befriedigender Ausbeute gewannen wir endlich das Cyanid, als eine Lösung von 4 gr. des Chlorids in 60 cbcm. Alkohol mit einer Lösung von 5 gr. Cyankalium in 20 cbcm. Wasser 3 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen blieb. Die Anfangs fast klare Flüssigkeit begann über Nacht Krystalle von Chlorkalium abzuscheiden. Nach einigen Tagen schien diese Einwirkung beendet zu sein. Die Flüssigkeit wurde nunmehr mit Aether ausgezogen, welcher beim Verdunsten eine dunkel gefärbte dickflüssige Substanz hinterliess, die das Cyanid neben anderen Producten enthielt. Da an eine Reindarstellung des Cyanides vorläufig nicht zu denken war, wurde das unreine Product durch mehrstündiges Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge verseift. Als die Ammoniakentwicklung aufhörte, wurde etwas Wasser hinzugesetzt und mit Aether extrahirt, welcher ölige, stickstofffreie Producte aufnahm.

Die vom Aether getrennte wässrige Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert. Nach kurzer Zeit begann eine Krystallisation langer Nadeln, welche durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt wurden. Die so gewonnene Säure bildet farblose Nadeln und Blättchen, welche bei  $124^{\circ}$  schmelzen und in allen Eigenschaften durchaus übereinstimmen mit der von Wolkow und Baumann<sup>1)</sup> aus der Homogentisinsäure des Alkaptonharns dargestellten Säure, mit welcher wir unsere Säure unmittelbar vergleichen konnten.

Analyse: 0,2118 gr. Substanz gaben

0,4765 gr.  $\text{CO}_2$  = 61,35 % Kohlenstoff und  
0,121 »  $\text{H}_2\text{O}$  = 6,34 » Wasserstoff.

Berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ :

C	61,22 %	Gefunden:
H	6,12 »	61,35 %
		6,34 »

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 15, S. 248.

Die Dimethylhomogentisinsäure ist, wie Wolkow und Baumann gezeigt haben (l. c.), besonders dadurch charakterisirt, dass sie beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure ein in kaltem Wasser völlig unlösliches Mononitroderivat bildet, welches auch in heissem Wasser schwer löslich ist und in gelben glänzenden flachen Nadeln aus der heissgesättigten Lösung abgeschieden wird. Spuren von Dimethylhomogentisinsäure kann man mit dieser Reaction leicht und sicher erkennen.

Die synthetisch gewonnene Säure zeigt genau das gleiche Verhalten. Als ihre wässrige Lösung mit verdünnter Salpetersäure einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt wurde, erstarrte sie zu einem Krystallbrei des Nitroproductes, welcher aus heissem Wasser umkrystallisirt bei  $204^{\circ}$  schmolz und alle Eigenschaften der früher beschriebenen Nitrodimethylhomogentisinsäure zeigten.

Analysen: I. 0,1789 gr. Substanz gaben

0,3310 gr.  $\text{CO}_2$  = 50,45 % Kohlenstoff und  
0,0762 »  $\text{H}_2\text{O}$  = 4,73 » Wasserstoff.

II. 0,2016 gr. Substanz gaben

0,3698 gr.  $\text{CO}_2$  = 50,02 % Kohlenstoff und  
0,0814 »  $\text{H}_2\text{O}$  = 4,48 » Wasserstoff.

III. 0,2098 gr. Substanz gaben

11,6 ccm. Stickstoff bei  $24^{\circ}$  und 741 mm. Druck =  
6,03 % Stickstoff.

Berechnet für		Gefunden:		
$\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{NO}_2$			
	$\text{OCH}_3$			
	$\text{OCH}_3$			
	$\text{CH}_2\text{COOH}$	1.	2.	3.
C	49,80 %	50,45 %	50,02 %	—
H	4,56 »	4,73 »	4,48 »	—
N	5,81 »	—	—	6,03 »

Aus dem im Vorstehenden mitgetheilten Versuche geht hervor, dass die synthetisch dargestellte Dimethylhomogentisinsäure mit dem Methylirungsproducte der aus dem Alkaptonharn gewonnenen Säure durchaus identisch ist. Damit ist auch die früher unternommene Beweisführung hinsichtlich der

Constitution der Säure des Alkaptonharns durch den synthetischen Versuch bestätigt worden.

Wir haben nicht unterlassen, diese Bestätigung auch durch Darstellung der Homogentisinsäure selbst bis ans Ende durchzuführen. Zu diesem Zwecke wurde ca. 1 gr. der Dimethylhomogentisinsäure mit amorphem Phosphor und rauchender Jodwasserstoffsäure einige Stunden lang bis zum Sieden der Flüssigkeit erhitzt. Nach Beendigung dieser Einwirkung wurde die Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade verjagt, und der Rückstand mit wenig heissem Wasser ausgezogen. Beim Erkalten der Flüssigkeit bildeten sich kleine kurze, kaum gefärbte Krystalle, welche die Eigenschaften des Lactons der Homogentisinsäure zeigten. Sie lösten sich leicht in verdünnten Alkalien, wobei zuerst Grün-, dann Braunfärbung eintrat. Die Flüssigkeit wurde alsbald wieder angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Aethers machte sich der Chinongeruch bemerkbar, der immer beim Erhitzen der Lösungen der Homogentisinsäure, namentlich wenn letztere noch verunreinigt ist, auftritt. Der ziemlich stark gefärbte Rückstand des Aetherauszuges löste sich leicht in Wasser. Seine Lösung gab mit Eisenchlorid eine alsbald wieder verschwindende Blaufärbung, mit Alkalien färbte sie sich braunschwarz, ammoniakalische Silberlösung wurde in der Kälte sofort reducirt; mit Bleiacetat entstand ein in kurzen Nadeln krystallisirendes, in kaltem Wasser schwer lösliches Bleisalz. Die Lösung enthielt somit die aus dem Lacton durch Einwirkung der Alkalis zurückgebildete Homogentisinsäure.

Freiburg i. B., den 7. August 1894.