

Mitteilungen.

424. Emil Fischer: **Synthese von Depsiden, Flechtenstoffen und Gerbstoffen.**

(Vortrag, gehalten auf der Naturforscher-Versammlung zu Wien am 23. September 1913¹⁾.)

Meine Herren!

Die im Titel genannten Stoffe sind esterartige Derivate der Phenol-carbonsäuren, zu denen die im Pflanzenreich weit verbreitete und schon 1786 von C. W. Scheele entdeckte Gallussäure, sowie die als Heilmittel berühmte Salicylsäure gehören, und die deshalb als Körperklasse nicht allein den Chemiker, sondern auch den Pflanzenphysiologen und Mediziner interessieren.

Ihr Studium nimmt einen breiten Raum in der Geschichte der aromatischen Gruppe ein, und ich freue mich, darauf hinweisen zu können, daß an keinem Ort so viel über sie gearbeitet worden ist, wie gerade hier in Wien. Es genügt, an die Untersuchungen von F. Rochleder, H. Hlasiwetz, L. Barth und neuerdings von J. Herzig und seinen Schülern zu erinnern.

Diese Phenol-carbonsäuren besitzen u. a. die Fähigkeit, mit ihresgleichen Anhydride zu bilden in der Weise, daß das Carboxyl des ersten Moleküls in die Phenolgruppe des zweiten esterartig eingreift. Als einfachstes Beispiel führe ich das erste Anhydrid der Oxy-benzoesäure an:



Durch gleichartige Kupplung eines dritten Moleküls Oxy-benzoesäure entsteht folgendes System:



¹⁾ Der Vorstand der Deutschen Chemischen Gesellschaft hat vor mehreren Monaten im Einverständnis mit der Geschäftsleitung der Deutschen Naturforscher-Gesellschaft in Aussicht genommen, sich in Zukunft an den Versammlungen dieser Gesellschaft durch Veranstaltung von zusammenfassenden Vorträgen zu beteiligen. Ich habe den ersten dieser Vorträge um so lieber übernommen, als es ohnehin mein Wunsch war, den Fachgenossen eine Zusammenstellung der Versuche zu geben, die ich seit 5 Jahren über Depside, Flechtenstoffe und Gerbstoffe anstellte. Dazu kam noch eine freundliche Einladung, die mir von der Geschäftsführung in Wien, insbesondere von Hrn. Guido Goldschmidt, direkt zuzuging.

E. Fischer.

Solche esterartige Anhydride haben Freudenberg und ich »Depside« genannt¹⁾. Das Wort ist abgeleitet von dem griechischen *δέψω* (gerben), weil manche dieser Körper mit den Gerbstoffen Ähnlichkeit zeigen.

Je nach der Zahl der Carbonsäuren, die zusammengekuppelt sind, unterscheidet man Didepside, Tri- und Tetradepside. Sie sehen, daß die Nomenklatur derjenigen der Polysaccharide und der Polypeptide nachgebildet ist.

Solche Depside sind keineswegs neu; denn gerade die beiden eben genannten Stoffe, das Di- und Tridepsid der *p*-Oxy-benzoesäure hat Klepl schon im Jahre 1883²⁾ durch bloßes Erhitzen der *p*-Oxy-benzoesäure erhalten. Aber sein einfaches Verfahren ist bei den meisten anderen Phenol-carbonsäuren nicht anwendbar, weil sie die dafür nötige hohe Temperatur nicht vertragen. Noch älter sind die umfangreichen Untersuchungen von H. Schiff³⁾ über die Bildung ähnlicher Stoffe aus den Phenol-carbonsäuren durch die Wirkung wasser-entziehender Mittel.

Durch Behandlung von Gallussäure mit Phosphoroxychlorid, durch welches schon Ch. Gerhardt⁴⁾ 1853 aus salicylsaurem Natrium amorphe Anhydride der Salicylsäure darstellte, erhielt er ein amorphes Produkt, das die Reaktionen der Gerbstoffe zeigte und das er für Digallussäure, $C_{14}H_{10}O_9$, erklärte. Schon vorher hatte J. Löwe⁵⁾ beobachtet, daß Gallussäure beim Erhitzen mit Arsensäure in einen gerbstoff-artigen Körper umgewandelt wird. Durch Wiederholung der Versuche kam Schiff zu dem Schluß, daß auch dieses Produkt Digallussäure sei. Später hat er zusammen mit seinen Schülern die Anhydrierung durch Phosphoroxychlorid auf eine ganze Reihe von anderen Phenol-carbonsäuren, die Protocatechusäure, Salicylsäure, Metaoxybenzoesäure, Kresotinsäure, Phloretinsäure, Pyrogallol-carbonsäure, übertragen. Je nach den Bedingungen sollen Didepside oder kompliziertere Anhydride entstehen.

Leider sind die meisten von Schiff beschriebenen Depside amorph und haben deshalb der Kritik in Bezug auf Einheitlichkeit und Zusammensetzung nicht standgehalten. Insbesondere hat auch seine Ansicht, daß die amorphe Digallussäure identisch mit Tannin sei, sich nicht behaupten können⁶⁾. Davon wird später noch die Rede sein.

¹⁾ A. 372, 35 [1910].

²⁾ J. pr. [2] 28, 208.

³⁾ B. 4, 232, 967 [1871]; A. 170, 43 [1873]; 163, 218, 229 [1872], 172, 356 [1874]; B. 15, 2588 [1882]; G. 17, 552 [1887]; A. 252, 87 [1889].

⁴⁾ A. 87, 159.

⁵⁾ J. 1868, 559.

⁶⁾ Freda, G. 8, 9, 363; 9, 327 [1879]; Biginelli, C. 1909, II, 1861—1863; 1910, II, 23; vergl. ferner die spätere Geschichte des Tannins.

Dagegen hat das Verfahren von Schiff in anderen Händen wiederholt zu scharf definierten Didepsiden geführt. So wird in einem Patent der Firma C. F. Böhlinger & Söhne¹⁾ ein brauchbares Verfahren zur Bereitung der Disalicylsäure mit Phosphoroxchlorid angeführt, und ich habe zusammen mit Freudenberg gezeigt, daß bei der gleichen Behandlung der *p*-Oxy-benzoesäure unter geeigneten Bedingungen in reichlicher Menge das von Klepl entdeckte Didepsid der Säure entsteht²⁾.

Außer den Depsiden, welche ausgesprochene Säuren sind, vermögen die Phenol-carbonsäuren auch neutrale Anhydride zu bilden. Dahin gehört das *p*-Oxy-benzid, $(C_7H_4O_2)_x$, von Klepl, dann die verschiedenen Salicylide, die Kresotide, Phloretide und wahrscheinlich auch das Tetra-*p*-oxybenzoid von Schiff³⁾, von denen hier nicht weiter die Rede sein kann.

Die Veranlassung, mich mit dem Aufbau der Depside zu beschäftigen, gab folgende Beobachtung bei der Synthese von Polypeptiden des Tyrosins.

Für die Bereitung des Glycyl-tyrosyl-glycins war ein Chlorid des Chloracetyl-tyrosins nötig. Da aber bei der Einwirkung von Chlorphosphor die freie Phenolgruppe hinderlich schien, so kam ich auf den Gedanken, letztere durch Einführung einer Gruppe festzulegen, die hinterher leicht entfernt werden konnte, und wählte dafür die Carbomethoxygruppe⁴⁾. Die Übertragung dieses Verfahrens auf die gewöhnlichen Phenol-carbonsäuren ist der Ausgangspunkt für alles das geworden, was ich Ihnen heute vortragen will. Ich habe mich dabei der wertvollen Hilfe verschiedener jüngerer Fachgenossen erfreut, deren Anteil aus dem Titel der Einzelabhandlungen ersichtlich ist, von denen ich aber besonders Hrn. Karl Freudenberg nennen will.

Carbomethoxylierung der Phenol-carbonsäuren.

Carboalkyloxyderivate der gewöhnlichen Phenole waren längst bekannt. Dagegen fehlten diese Produkte bei ihren Carbonsäuren mit einer einzigen Ausnahme⁵⁾, die ich später ausführlich besprechen werde.

Es zeigte sich nun, daß derartige Stoffe leicht durch Einwirkung von Chlorkohlensäure-alkylester und Alkali auf Phenol-carbonsäuren in kalter wäßriger Lösung entstehen⁶⁾.

Besonders glatt verläuft die Reaktion, wenn die Phenolgruppe in *meta*- oder *para*-Stellung zum Carboxyl sich befindet, und auch die

¹⁾ D. R.-P. 211403; vergl. C. 1909, II, 319, 1285.

²⁾ A. 372, 45 [1910].

³⁾ B. 15, 2588 [1882].

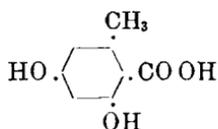
⁴⁾ B. 41, 2860 [1908].

⁵⁾ Carboäthoxy-salicylsäure von F. Hofmann.

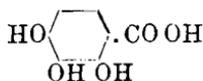
⁶⁾ E. Fischer, B. 41, 2875 [1908].

Anhäufung von Hydroxylen ist dann kein Hindernis; denn Protocatechu- und Gallussäure lassen sich ebenfalls mit wenig mehr als der theoretischen Menge Chlorkohlensäure-methylester völlig carbomethoxylieren.

Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn ein Hydroxyl benachbart zum Carboxyl steht. Manchmal gelingt auch dann die völlige Carbomethoxylierung in wäßrig-alkalischer Lösung mit einem Überschuß von Chlorkohlensäure-methylester, wie das Beispiel der Orsellinsäure¹⁾ und der Pyrogallol-carbonsäure²⁾ beweist.

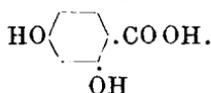


Orsellinsäure



Pyrogallol-carbonsäure.

In anderen Fällen bleibt aber die Carbomethoxylierung in der *ortho*-Stellung unter den gleichen Bedingungen unvollständig, selbst wenn ein erheblicher Überschuß der Reagenzien angewandt wird. Genauer untersucht wurde der Vorgang bei der β -Resorcylsäure³⁾:



Ähnlich steht es bei der Salicylsäure. Die völlige Carbomethoxylierung dieser Säuren läßt sich aber erreichen durch Behandlung mit Chlorkohlensäure-methylester bei Gegenwart von Dimethylanilin in einem indifferenten Lösungsmittel, z. B. Benzol. Das Verfahren ist zuerst von Fritz Hofmann zur Darstellung der Carboäthoxysalicylsäure benutzt, aber nur in einem amerikanischen Patent Nr. 1639,174 vom 12. Dezember 1899 beschrieben worden, welches weder in die wissenschaftliche Literatur, noch in die Sammelwerke der chemischen Patente übergegangen war. Ich bin nur zufällig durch eine Privatmitteilung des Hrn. A. Einhorn damit bekannt geworden, gerade zu einer Zeit, wo ich selbst mit der Ausarbeitung einer solchen Methode beschäftigt war. Wir haben seitdem das Verfahren nicht allein bei der Salicylsäure⁴⁾, sondern auch bei einigen anderen *o*-Phenol-carbonsäuren, z. B. der eben genannten β -Resorcylsäure⁵⁾ und der isomeren Gentsinsäure⁶⁾ (Hydrochinon-carbonsäure) mit Erfolg angewandt. Selbst bei der Phloroglucin-carbonsäure, die in wäßrig-alka-

¹⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. 391, 366 [1912].

²⁾ E. Fischer und M. Rapaport, B. 46, 2389 [1913].

³⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 234 [1911].

⁴⁾ B. 42, 218 [1909].

⁵⁾ B. 42, 225 [1909].

⁶⁾ B. 42, 223 [1909].

lischer Lösung nur eine Carbomethoxygruppe aufnimmt¹⁾, führt das Verfahren zum Ziele, wenn man einen erheblichen Überschuß von Chlorkohlensäure-methylester und Dimethylanilin anwendet. Allerdings wird dann auch das Carboxyl in Mitleidenschaft gezogen, und es bilden sich indifferente Produkte, wahrscheinlich säureanhydrid-artiger Natur; aber diese lassen sich, wie ich in Gemeinschaft mit H. Strauß feststellen konnte, in acetonischer Lösung durch Bicarbonat zerstören, ohne daß die Carbomethoxygruppe abgespalten wird.

Durch diesen Kunstgriff, der auch in anderen Fällen anwendbar ist, gelang ohne Schwierigkeit die Darstellung der Tricarbomethoxyphloroglucin-carbonsäure²⁾, und dadurch ist, wie es scheint, die Methode so vollkommen geworden, daß sie für alle Phenol-carbonsäuren ausreicht.

Bemerkenswert ist, daß die Schwierigkeit, welche die *ortho*-Stellung der Phenolgruppe macht, wegfällt, wenn das Carboxyl nicht direkt an Benzol gebunden ist; denn die *o*-Cumarsäure (*o*-Oxy-zimtsäure) läßt sich in wäßrig-alkalischer Lösung sehr leicht carbomethoxylieren. Bisher sind folgende Säuren völlig carbomethoxyliert worden.

a) In wäßrig-alkalischer Lösung:

- p*-Oxy-benzoesäure (B. 41, 2877 [1908]),
- m*-Oxy-benzoesäure (wird später veröffentlicht),
- Vanillinsäure (A. 372, 47 [1910]),
- o*-Cumarsäure (B. 42, 226 [1909]),
- Phloretinsäure (wird später publiziert),
- Kaffeesäure (wird später publiziert),
- Ferulasäure (A. 391, 357 [1912]),
- Protocatechusäure (B. 41, 2881 [1908]),
- α -Resorcylsäure (B. 46, 1145 [1913]),
- Orsellinsäure (A. 391, 366 [1912]),
- Gallussäure (B. 41, 2882 [1908]),
- Pyrogallol-carbonsäure (B. 46, 2390 [1913]),
- Syringasäure (wird später veröffentlicht).

b) Nach dem Verfahren von F. Hofmann:

- Salicylsäure (B. 42, 218 [1909]),
- α - und β -Oxy-naphthoesäure (A. 391, 352 u. 355 [1912]),
- β -Resorcylsäure (B. 42, 225 [1909]),
- Gentisinsäure (B. 42, 223 [1909]),
- Phloroglucin-carbonsäure (B. 46, 2400 [1913]).

¹⁾ A. 371, 306 [1910].

²⁾ E. Fischer und H. Strauß, B. 46, 2400 [1913].

Bei den Polyphenol-carbonsäuren ist natürlich auch die Möglichkeit der partiellen Carbomethoxylierung gegeben. Sie wird erleichtert durch den orientierenden Einfluß, den das Carboxyl auf den Eintritt der Carbomethoxygruppe ausübt. Darüber wurden bisher folgende Erfahrungen gesammelt.

Bei den *o,p*-Dioxybenzoesäuren tritt die Carbomethoxygruppe vorzugsweise in die *para*-Stellung, und wenn man die Menge des Chlorkohlensäureesters auf 1 Mol. beschränkt, so gelingt es bei Gentiensäure¹⁾, β -Resorcylsäure und Orsellinsäure²⁾, die *p*-Monocarbomethoxyverbindung in ziemlich reinem Zustand zu isolieren.

Anders steht es bei der Gallussäure; denn hier tritt das erste Carboxyl vorzugsweise in die *meta*-Stellung³⁾, vielleicht weil das *p*-Hydroxyl durch die Nachbarschaft der beiden anderen Hydroxyle an Verbindungsfähigkeit eingebüßt hat. Leicht gelingt wieder die partielle Carbomethoxylierung bei der Phloroglucincarbonsäure; denn sie nimmt in wäßriger Lösung nur eine Carbomethoxygruppe auf, und das geschieht höchstwahrscheinlich in der *para*-Stellung⁴⁾.

Die Rückverwandlung der Carbomethoxyverbindungen in Phenol-carbonsäuren erfolgt außerordentlich leicht durch überschüssiges, kaltes, wäßriges Alkali. Ebenso, wenn auch etwas langsamer, wirkt wäßriges *n*-Ammoniak; nur wird dann die Carbomethoxygruppe größtenteils nicht als Carbonat, sondern als Urethan abgespalten. Neutrale Alkalicarbonate wirken ebenfalls schon in der Kälte, aber langsamer, während Bicarbonat ziemlich indifferent ist und deshalb in der Mehrzahl der Fälle zum Umlösen der Säuren sich eignet. Nur vereinzelt stößt man dabei auf schwer lösliche Alkalisalze.

Durch ungenügende Mengen von Alkali läßt sich auch eine partielle Entfernung der Carbomethoxygruppen erzielen. So wurde aus der Dicarbomethoxy-protocatechusäure die *m*-Monocarbomethoxyverbindung⁵⁾ und aus der Tricarbomethoxy-gallussäure die 3.5-Dicarbomethoxyverbindung⁶⁾ gewonnen. In beiden Fällen wird also vorzugsweise die *para*-ständige Carbomethoxygruppe abgespalten.

Diese partiell carbomethoxylierten Substanzen haben eine Rolle bei der Synthese von Didepsiden gespielt, wovon noch die Rede sein wird.

¹⁾ B. 42, 222 und 224 [1909].

²⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. 391, 364 [1912].

³⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. 45, 2716 [1912].

⁴⁾ A. 371, 306 [1910].

⁵⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 235 [1911].

⁶⁾ E. Fischer, B. 41, 2885 [1908]; ferner E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 240 [1911]. Vergl. E. Fischer u. O. Pfeffer, A. 389, 211—214 [1912].

Ferner lassen sie sich durch Diazomethan methylieren, wobei das Carboxyl verestert und alle freien Phenolgruppen methyliert werden. Diese Ester liefern dann bei doppelter Verseifung die entsprechenden partiell methylierten Phenol-carbonsäuren. Auf solche Weise wurde die Struktur der Monocarbomethoxy-protocatechusäure¹⁾ und der 3.5-Dicarbomethoxy-gallussäure²⁾ ermittelt.

Dasselbe Verfahren ist auch geeignet für die praktische Gewinnung von solchen partiell methylierten Stoffen, die auf andere Weise schwer zu bereiten sind. Auf diese Art wurden die *o*-Methyläther der Genticinsäure³⁾, β -Resorcylsäure³⁾ und Orsellinsäure⁴⁾, sowie der *o,o*-Dimethyläther der Phloroglucin-carbonsäure³⁾, der *p*-Methyläther³⁾ und der *m,p*-Dimethyläther der Gallussäure⁵⁾ hergestellt.

Beachtenswert ist die Beobachtung, daß bei den eben erwähnten Estern von carbomethoxylierten Phenolcarbonsäuren die Estergruppe leichter durch kalte, konzentrierte Schwefelsäure, die Carbomethoxygruppe dagegen leichter durch kaltes Alkali entfernt wird³⁾.

Chloride der Carbomethoxy-phenol-carbonsäuren.

Sie entstehen durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die Säuren, krystallisieren in der Regel und zeigen die wichtigsten Verwandlungen des Benzoylchlorids. Da ferner die Carbomethoxygruppe nachträglich leicht entfernt werden kann, so sind sie ein wertvolles Material für die Synthese geworden.

Es wäre natürlich noch einfacher, an ihrer Stelle die Chloride der Phenolcarbonsäuren selbst zu benutzen, aber ihre Bereitung bietet Schwierigkeiten. Bei der Wirkung von Chlorphosphor wird bekanntlich außer dem Carboxyl die Phenolgruppe angegriffen, wie R. Anschütz an manchen Beispielen gezeigt hat. Nur wenn das Hydroxyl zwischen ein benachbartes Carboxyl und einen zweiten *o*-Substituenten eingeklemmt ist, wird es der Wirkung des Chlorphosphors entzogen und dadurch die Darstellung des einfachen Säurechlorids ermöglicht⁶⁾.

Allerdings lassen sich die Chloride der Phenol-carbonsäuren nach H. Meyer⁷⁾ in der Regel direkt durch Erwärmen mit Thionylchlorid bereiten; aber die Produkte sind mit seltenen Ausnahmen Öle, deren Einheitlichkeit mir zweifelhaft erscheint und aus denen der Entdecker,

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 236 [1911].

²⁾ E. Fischer und O. Pfeffer, A. 389, 199 [1912].

³⁾ E. Fischer und O. Pfeffer, A. 389, 199 ff. [1912].

⁴⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. 391, 372 [1912].

⁵⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. 45, 2717 [1912].

⁶⁾ Anschütz, B. 30, 221 [1897]. ⁷⁾ M. 22, 415 [1901].

abgesehen von den Estern, keine anderen Derivate der Phenol-carbonsäuren bereitet hat. Sie können also in Bezug auf Brauchbarkeit nicht mit den schön gearteten und relativ beständigen Chloriden der Carbomethoxy-phenol-carbonsäuren verglichen werden.

Das Verfahren von Meyer ist neuerdings von Kopetschni und Karczag dadurch verbessert worden, daß an Stelle der freien Säuren die Alkalisalze mit Thionylchlorid behandelt werden. So gelang es ihnen, Salicylsäurechlorid krystallisiert zu erhalten¹⁾.

Längst bekannt sind endlich die Chloride der völlig methylierten oder acetylierten Phenol-carbonsäuren. Sie sind auch beständig genug, um für Synthesen zu dienen. Aber die spätere Entfernung der Methyl- oder Acetylgruppen erfordert energische Behandlung mit Säuren oder Alkalien und ist deshalb bei allen Produkten, die durch diese Behandlung weitergehende Veränderungen erfahren, z. B. bei den esterartigen Derivaten der Phenol-carbonsäuren, ausgeschlossen.

Von allen zuvor genannten carbomethoxylierten Phenol-carbonsäuren sind die Chloride mit Hilfe von Phosphorpentachlorid dargestellt worden, entweder durch gelindes Erwärmen oder bei empfindlichen Substanzen durch Schütteln von Säure und Pentachlorid mit trockenem Chloroform. Wenn das Chlorid schwer krystallisiert, so ist es ratsam, das Phosphoroxychlorid durch Verdunsten der Chloroformlösung und durch langes, ganz gelindes Erwärmen des Rückstandes im Hochvakuum möglichst zu entfernen.

Die allermeisten Chloride wurden krystallisiert erhalten, nur bei der Tricarbomethoxy-phloroglucin-carbonsäure, der Carbomethoxy-salicylsäure und der Carbomethoxy-phloretinsäure sind sie bisher ölig geblieben. Aber die beiden letzteren ließen sich durch Destillation im Hochvakuum genügend reinigen.

Diese Chloride wurden bisher für folgende Synthesen benutzt:

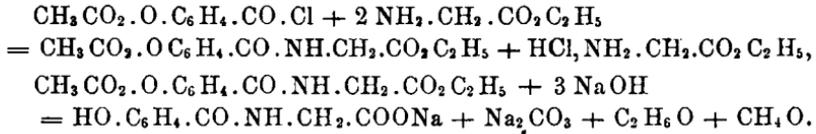
1. Mit Alkoholen bilden sie sofort Ester, die durch nachträgliche Verseifung mit Alkali in die Ester der freien Phenol-carbonsäuren verwandelt werden. Ein Beispiel ist die Gewinnung von Gallussäure-äthylester²⁾. Praktische Bedeutung hat hier die Methode natürlich nicht, weil die Veresterung der Phenol-carbonsäuren mit den einwertigen Alkoholen nach den älteren Methoden viel bequemer erreicht wird. Große Wichtigkeit erlangte dagegen das Verfahren in seiner Anwendung auf die mehrwertigen Alkohole und besonders auf die Zuckerarten. Davon wird später ausführlich die Rede sein.

2. Die Chloride wirken energisch auf die Ester der Aminosäuren und lassen sich auch mit Aminosäuren in wäßrig-alkalischer Lösung kuppeln. Durch nachträgliche Abspaltung der Carbomethoxygruppe

¹⁾ C. 1913, II, 728.

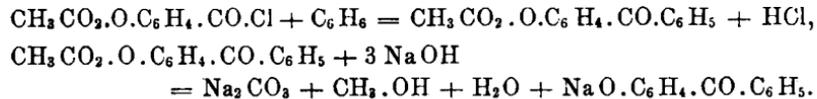
²⁾ B. 42, 1022 [1909].

entsteht schließlich das Derivat der Phenol-carbonsäure. Als Beispiel mag dienen die Synthese der *p*-Oxy-hippursäure (*p*-Oxy-benzursäure¹⁾), die sich nach folgenden Gleichungen vollzieht:



Ebenso wurde die isomere Salicylursäure²⁾ gewonnen. Das Verfahren scheint mir erheblich besser zu sein, als das etwas früher von Bondi³⁾ für die Synthese der Salicylursäure aus Glykokoll und Salicylsäure-azid angewandte. Endlich ist noch zu erwähnen die Synthese der 3,4-Dioxy-hippursäure aus dem Chlorid der Dicarbomethoxy-protocatechusäure und Glykokollester⁴⁾, sowie des Vanilloyl-glycins aus dem Chlorid der Carbomethoxy-vanillinsäure⁵⁾. Ich zweifle nicht daran, daß diese Methode für die Bereitung zahlreicher Kombinationen gleicher Art ausreichen wird.

3. Unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid vereinigen sich die Chloride leicht mit Benzol, und durch nachträgliche Abspaltung der Carbomethoxygruppe entstehen unsymmetrische Oxyderivate des Benzophenons. Für das *p*-Oxy-benzophenon⁶⁾ verläuft die Synthese nach folgenden Gleichungen:



Auf dieselbe Art wurde aus α -Resorcylsäure das 3,5-Dioxy-benzophenon⁷⁾, ferner aus Gallussäure das 3,4,5-Trioxo-benzophenon⁸⁾ und aus β -Resorcylsäure das schon bekannte 2,4-Dioxy-benzophenon⁹⁾ gewonnen. Endlich gab die Pyrogallol-carbonsäure das isomere 2,3,4-Trioxo-benzophenon¹⁰⁾, und dieses war identisch mit dem unter dem Namen Alizarin gelb A bekannten Beizenfarbstoff, wodurch dessen Struktur endgültig festgestellt ist.

4. Die Chloride lassen sich mit den freien Phenol-carbonsäuren kuppeln, und durch nachträgliche Abspaltung der Carbomethoxygruppe entstehen Dipeptide. Durch Wiederholung der Operation werden Tri-

¹⁾ B. 41, 2880 [1908].

²⁾ B. 42, 219 [1909].

³⁾ H. 52, 170 [1907].

⁴⁾ T. Kametaka, B. 42, 1482 [1909].

⁵⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 372, 66 [1910].

⁶⁾ B. 42, 1017 [1909].

⁷⁾ E. Fischer und H. O. L. Fischer, B. 46, 1147 [1913].

⁸⁾ B. 42, 1018 [1909].

⁹⁾ A. 371, 317 [1910].

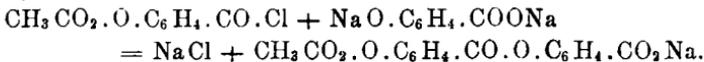
¹⁰⁾ E. Fischer und M. Rapaport, B. 46, 2393 [1913].

und Tetradeptide gewonnen. Das Verfahren ist in mannigfaltigster Weise variiert worden, wie die folgenden Abschnitte zeigen werden.

Mit diesen Reaktionen ist sicherlich die Verwendbarkeit der Chloride für Synthesen noch nicht erschöpft. Vielmehr darf man erwarten, daß sie in den allermeisten Fällen brauchbar sind, wo Benzoylchlorid und seine Verwandten sich schon bewährt haben, und wo es darauf ankommt, hinterher die Phenolgruppen durch sehr gelinde Verseifung wiederherzustellen. So glaube ich ohne Bedenken das Chlorid der Carbomethoxy-ferulasäure für die Versuche zum Aufbau des Curcumins empfehlen zu können, nachdem es V. Lampe und J. Milobedzka (B. 46, 2235 [1913]) gelungen ist, das ähnliche Dicinnamoyl-methan darzustellen.

D i d e p s i d e.

Ihre Geschichte ist zuvor so ausführlich behandelt, daß ich mich hier begnügen kann, nur die neue Methode zu schildern. Den einfachsten Fall der Synthese bietet die *p*-Oxy-benzoessäure. Das Chlorid ihrer Carbomethoxyverbindung tritt in kalter, wäßrig-alkalischer Lösung mit *p*-Oxy-benzoessäure nach folgender Gleichung zusammen, und es entsteht das Alkalisalz der Carbomethoxy-*p*-oxybenzoyl-oxybenzoessäure¹⁾:



Wegen seiner geringen Löslichkeit scheidet sich hier das Salz krystallinisch ab, kann aber durch kalte Salzsäure leicht in die freie Säure verwandelt werden. In den meisten anderen Fällen sind die Alkalisalze in Wasser leicht löslich, und man fällt dann direkt die resultierende wäßrige Flüssigkeit durch Mineralsäuren.

Da die anzuwendenden Chloride meist fest sind und in dieser Form zu langsam wirken, so habe ich für die Kupplung anfangs ihre ätherische Lösung angewandt. Später hat sich gezeigt, daß die acetone Lösung²⁾ in der Mehrzahl der Fälle vorzuziehen ist, und manche Kupplungen konnten nur durch diesen Kunstgriff in befriedigender Weise durchgeführt werden.

Man verfährt in der Regel so, daß man die zu kupplende Phenol-carbonsäure in der für 1 Mol. berechneten Menge *n*- oder 2-*n*. Alkali löst, etwas Aceton zufügt, stark abkühlt und zu dieser Flüssigkeit in mehreren Portionen abwechselnd noch 1.1 Mol. 2-*n*. Alkali und eine Lösung des Chlorids (1 Mol.) in trockenem Aceton unter starkem Umrühren zugibt. Die Kupplung geht trotz der niederen Temperatur sehr rasch vonstatten. In den meisten Fällen kann das

¹⁾ B. 42, 216 [1909].

²⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. 391, 348 [1912].

schwer lösliche Kupplungsprodukt durch Ansäuern und Zusatz von Wasser gefällt werden. In anderen Fällen wird das Aceton bei sehr geringem Druck verdampft oder direkt die Flüssigkeit nach dem Ansäuern und Verdünnen mit Wasser ausgeäthert.

Statt des Alkalis kann auch Dimethylanilin als Base angewendet und die Kupplung bei Ausschluß von Wasser vollzogen werden. Ein Beispiel dieser Art bietet die Bereitung der Carbomethoxy- β -oxynaphtoyl- β -oxynaphtoesäure¹⁾ aus β -Oxy-naphtoesäure und dem Chlorid ihrer Carbomethoxyverbindung. Ihre Kupplung wurde in Benzollösung durch Dimethylanilin bewerkstelligt.

Als Kuriosum mag endlich die Kupplung des Carbomethoxy-feruloylchlorids mit *p*-Oxy-benzoesäure durch mehrstündiges Erhitzen ihrer Lösung in Acetylen-tetrachlorid auf 110° angeführt werden. Die Reaktion vollzieht sich unter Entwicklung von Salzsäuregas²⁾.

Das allgemeine Verfahren kann natürlich auch zur Gewinnung gemischter Formen dienen, und es verdient historisch bemerkt zu werden, daß die erste derartige Kupplung mit *p*-Oxy-benzoesäure und dem Chlorid der Tricarbomethoxy-gallussäure ausgeführt wurde, wobei die Tricarbomethoxygalloyl-*p*-oxybenzoesäure entstand³⁾.

Enthält die zu kuppelnde Phenol-carbonsäure nur ein Hydroxyl, so ist der Verlauf der Reaktion eindeutig. Komplizierter werden natürlich die Verhältnisse, wenn 2 oder 3 freie Phenolgruppen vorhanden sind; dann können nicht allein isomere carbomethoxylierte Didepside, sondern auch kompliziertere Produkte, d. h. Derivate von Tri- oder Tetradepsiden, entstehen. Bei den meisten Versuchen, die nach dieser Richtung hin angestellt wurden, war das Produkt ein Gemisch, dessen Zerlegung in die Bestandteile Schwierigkeiten machte. Nur ein Beispiel wurde sorgfältig und mit definitivem Erfolg durchgearbeitet. Es ist die Kupplung des Dicarbomethoxy-orsellinsäurechlorids mit Orsellinsäure⁴⁾, die zur Synthese der Lecanorsäure nötig war.

In anderen Fällen habe ich es vorgezogen, in der zu kuppelnden Phenol-carbonsäure einen Teil der Phenolgruppen durch Carbomethoxylierung festzulegen. Ein Beispiel dafür bietet die Synthese der Digallussäure. Hierzu wurde das Chlorid der Tricarbomethoxy-gallussäure nicht mit freier Gallussäure, sondern mit der Dicarbomethoxyverbindung alkalisch gekuppelt⁵⁾, und noch besser war das Resultat,

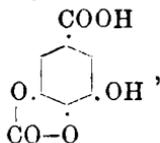
¹⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. **391**, 355 [1912].

²⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. **391**, 359 [1912]. ³⁾ B. **41**, 2888 [1908].

⁴⁾ E. Fischer und H. O. L. Fischer, B. **46**, 1138 [1913].

⁵⁾ E. Fischer, B. **41**, 2890 [1908]; E. Fischer und K. Freudenberg, A. **384**, 242 [1911].

als an Stelle der Dicarbomethoxyverbindung die Carbonylo-gallussäure¹⁾,



die ein *meta*-ständiges freies Hydroxyl²⁾ enthält, zur Anwendung kam.

Ein anderes Beispiel ist die Kupplung von Dicarbomethoxy-protocatechusäurechlorid mit Monocarbomethoxy-protocatechusäure in alkalischer Lösung, die zur Gewinnung der Diprotocatechusäure geführt hat³⁾.

Nach den bisherigen Erfahrungen besteht gegen die Kupplung eines Chlorids an eine *ortho*-ständige Phenolgruppe in alkalischer Lösung eine gewisse Abneigung, welche die Ausbeute erheblich vermindert und dadurch manchmal die Isolierung des Produkts unmöglich macht. Deshalb haben wir hier außer der Anwendung von Dimethylanilin noch einige andre Modifikationen versucht.

Ein recht gutes Resultat wurde erhalten, als an Stelle der *o*-Phenol-carbonsäure ihr Aldehyd zur Anwendung kam. Das beste Beispiel dafür bietet die Synthese der *o*-Diorsellinsäure⁴⁾, für welche das Chlorid der Dicarbomethoxy-orsellinsäure mit *p*-Monocarbomethoxy-orsylaldehyd in alkalischer Lösung zusammengebracht wurde. Das Kupplungsprodukt entsteht in recht befriedigender Ausbeute und läßt sich durch Oxydation mit Permanganat leicht in Tricarbomethoxy-*o*-diorsellinsäure umwandeln. Ich bin überzeugt, daß man mit Salicylaldehyd und ähnlichen Substanzen gleich gute Resultate erzielen kann.

Zur Gewinnung von *o*-Didepsiden ist ferner die Behandlung der *o*-Phenol-carbonsäuren mit Phosphortrichlorid und Dimethylanilin geeignet, wie die Synthese der Disalicylsäure nach dem Patent der Firma Böhringer & Söhne beweist.

Wir haben das Verfahren mit Erfolg übertragen auf die Monocarbomethoxyderivate der Gentisinsäure und β -Resorcylsäure, welche die Carbomethoxygruppe in der *para*-Stellung enthalten. In beiden Fällen konnte das Kupplungsprodukt, d. h. die Dicarbomethoxyverbindung des Didepsids, krystallisiert erhalten werden⁵⁾.

Die Carbomethoxyderivate der Didepside sind in der Regel krystallinische Substanzen. Eine Ausnahme bildet das amorphe Derivat

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. 46, 1120 [1913].

²⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. 46, 1124 [1913].

³⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 238 [1911].

⁴⁾ E. Fischer und H. O. L. Fischer, Sitzungsber. d. Berliner Akad. 1913, 507.

⁵⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 225 [1911].

der Digallussäure, das allen Krystallisationsversuchen bisher hartnäckig Widerstand leistete. Auch in anderen Fällen, z. B. bei der Protocatechusäure, haben wir auf die Isolierung der Carbomethoxyverbindung verzichtet, weil das Didepsid selbst leichter zu reinigen ist.

Die Carbomethoxyverbindungen sind ausgesprochene Säuren, zersetzen deshalb die Alkalibicarbonate und werden in der Regel durch eine verdünnte Lösung von Kaliumbicarbonat leicht aufgenommen. Man benutzt diese Eigenschaft mit Vorteil zur Prüfung auf Reinheit und auch zur Trennung von anderen indifferenten Stoffen.

Die Bildung der Carbomethoxydidepside erfolgt manchmal mit fast theoretischer Ausbeute. In anderen Fällen wird diese aber durch Nebenreaktionen bedeutend herabgedrückt. Findet die Kupplung in wäßrig-alkalischer Lösung statt, so kann ein erheblicher Teil des angewandten Säurechlorids in die zugehörige Säure zurückverwandelt werden. Wird die Kupplung in acetonisch-alkalischer Lösung oder in Benzollösung mit Dimethylanilin durchgeführt, so entstehen in wechselnder Menge indifferente Stoffe, die zum Teil in die Klasse der Säureanhydride gehören. Ihre Abtrennung geschieht, wie oben schon erwähnt, durch Behandlung des Rohprodukts mit einer verdünnten Lösung von Kaliumbicarbonat.

Dabei ist es meist vorteilhaft, das Rohprodukt in wenig Aceton zu lösen und nun mit der Bicarbonatlösung zu vermischen. Aus der wäßrigen Lösung des Kaliumsalzes wird hinterher das Carbomethoxydidepsid durch Mineralsäuren gefällt.

Abspaltung der Carbomethoxygruppe.

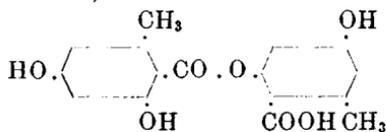
Wie schon erwähnt, kann sie sowohl durch kaltes, verdünntes Alkali wie durch wäßriges Ammoniak erfolgen. Im ersten Falle entsteht Alkalicarbonat, im zweiten wird der größte Teil der Carbomethoxygruppe als Urethan abgespalten¹⁾. Ist die Depsid-Bindung stark genug, um der Wirkung des Alkalis stundenlang zu widerstehen, so ist dessen Anwendung am bequemsten. Man löst zu dem Zweck die Carbomethoxyverbindung in soviel *n.*-Alkali, daß das Carboxyl der Säure neutralisiert wird und zur Abspaltung jeder Carbomethoxygruppe ungefähr 2 Mol. Natriumhydroxyd verfügbar sind. Die Operation wird am besten bei 20° ausgeführt, und die Reaktion ist gewöhnlich nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stdn. beendet. Nur bei der Darstellung der Lecanorsäure aus ihrer Dicarbomethoxyverbindung haben wir das Alkali 2 Stdn. wirken lassen, weil die Lecanorsäure selbst gegen kaltes Alkali verhältnismäßig beständig ist, während die meisten Didepside durch 24-stündiges Stehen mit 3 Mol. überschüssiger *n.*-Natronlauge völlig oder doch in erheblichem Maße in die Komponenten gespalten werden. Gerade wegen

¹⁾ B. 41, 2885 [1908].

dieser Empfindlichkeit gegen Alkali wurde in der Mehrzahl der Fälle die Abspaltung der Carbomethoxygruppe mit wäßrigem Ammoniak bewerkstelligt. Auch hier findet die Einwirkung am besten bei 20° statt, und das Ammoniak wird als *n.*- oder $\frac{1}{2}$ -*n.* Lösung und in erheblichem Überschuß angewendet. Da einige Ammoniums Salze der Carbomethoxy-Depside in Wasser recht schwer löslich sind, so ist es in solchen Fällen vorteilhaft, als Lösungsmittel Aceton oder Pyridin zuzusetzen.

Die bisher untersuchten Didepside sind krystallinische, in kaltem Wasser schwer lösliche Substanzen, die meist unter Zersetzung schmelzen, sauer reagieren und sich in Bicarbonaten lösen.

Wegen der freien Phenolgruppen geben sie mit Eisenchlorid Färbungen, welche an diejenigen der einfachen Phenol-carbonsäuren erinnern. Befindet sich z. B. benachbart zum Carboxyl eine Phenolgruppe, so haben wir ähnlich wie bei der Salicylsäure durchgehends eine stark rot- bis blauviolette Färbung beobachtet. Diese Farbe braucht aber nicht aufzutreten, wenn benachbart zur Depsid-Bindung ein Hydroxyl sich befindet, denn die *o*-Diorsellinsäure:



gibt mit Eisenchlorid keine ausgesprochene Purpurfärbung.

Alle Didepside werden durch überschüssiges, verdünntes Alkali auch bei Zimmertemperatur in die Komponenten gespalten. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist aber recht verschieden.

Durch Diazomethan werden die Didepside total methyliert. Zuerst erfolgt Veresterung des Carboxyls und dann die Methylierung der Phenolgruppen, wobei die zum Carboxyl benachbarten Hydroxyle am langsamsten angegriffen werden. Die so entstehenden, total methylierten Ester sind meist schön krystallisierte Substanzen, die niedriger als die Didepside und ohne Zersetzung schmelzen. Sie eignen sich deshalb recht gut zur Charakterisierung und Identifizierung der Didepside. Als Beispiel führe ich an die später noch zu besprechende Verwandlung der Lecanorsäure und Everssäure in den Methylester der Trimethyl-*p*-diorsellinsäure und die Überführung der Digallussäure in den Methylester der Pentamethyl-*m*-digallussäure¹⁾. Enthalten die Didepside mehrere Phenolgruppen benachbart, wie in der Gallussäure oder Pyrogallol-carbonsäure, so sind sie wie diese in alkalischer Lösung gegen Sauerstoff sehr empfindlich, was für ihre Darstellung Beachtung verdient.

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. 46, 1127 [1913].

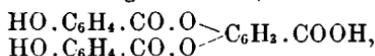
Die Didepside der Gallussäure, Protocatechusäure, Gentisinsäure und β -Resorcyllsäure fällen verdünnte Leimlösung und geben mit einer Lösung von Chinin-acetat, auch bei starker Verdünnung, Niederschläge. Einerseits unterscheiden sie sich dadurch von den zugehörigen Phenol-carbonsäuren, andererseits nähern sie sich damit den Gerbstoffen.

Tridepside¹⁾.

Bei den Monophenol-carbonsäuren läßt die Theorie nur Tridepside von folgendem Typus

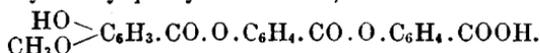


voraussehen. Ist dagegen eine Di- oder Triphenol-carbonsäure beteiligt, so sind auch verzweigte Formen, wie



möglich.

Verbindungen des zweiten Typus sind bisher nicht genügend untersucht. Vielleicht gehört dahin eine Substanz, die Freudenberg und ich²⁾ durch Einwirkung von Tricarbomethoxy-galloylchlorid auf Gallussäure in alkalischer Lösung und nachträgliche Verseifung als Nebenprodukt erhalten haben. Unsere Vermutung, daß es sich um eine Bisgalloyl-gallussäure handle, bedarf aber noch der Prüfung, und wir haben deshalb die genauere Beschreibung unserer Versuche hinausgeschoben. Verbindungen vom ersten Typus sind 2 bekannt, die Di-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure und die gemischte Form Vanilloyl-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure,



Die erste wurde schon von Klepl neben dem Didepsid durch Erhitzen der *p*-Oxy-benzoesäure erhalten. Freudenberg und ich haben sie schön krystallisiert und wahrscheinlich reiner nach der neuen Methode auf folgende Art dargestellt:

p-Carbäthoxy-oxybenzoylchlorid wurde mit *p*-Oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure in alkalischer Lösung gekuppelt, das Produkt zur Abspaltung der Carbäthoxygruppe in einem Gemisch von Pyridin und Aceton gelöst und Ammoniak zugefügt. Das Tridepsid konnte durch Umlösen aus Aceton in ziemlich langen Nadeln erhalten werden, während Klepl es als kaum krystallinisches Pulver beschrieben hat. Trotzdem glauben wir, daß sein Präparat im wesentlichen mit unserem Tridepsid identisch war. Höchstwahrscheinlich wird man das gleiche Tridepsid auf einem dritten Wege, d. h. durch Kupplung von *p*-Oxy-

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. 372, 32 [1910].

²⁾ B. 45, 2712 [1912].

benzoesäure mit Carbomethoxy-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoylchlorid erhalten.

Das zweite gemischte Tridepsid wurde auf analoge Weise aus Carbomethoxy-vanilloylchlorid und *p*-Oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure bereitet.

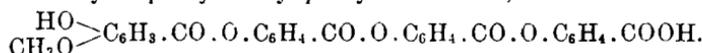
Die beiden Tridepside schmelzen weit über 200°, sind in Wasser so gut wie unlöslich und auch in den meisten organischen Solvenzien schwer löslich. Mit Eisenchlorid geben sie in alkoholischer Lösung ähnliche Färbungen wie *p*-Oxy-benzoesäure.

Tetradepside¹⁾.

Auch hier sind 2 Formen bekannt, die Tri-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure,



und Vanilloyl-di-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure,



Die erste wurde aus Carbäthoxy-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoylchlorid und *p*-Oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure in alkalischer Lösung dargestellt. Zur Bereitung der zweiten dienten Carbomethoxy-vanilloyl-*p*-oxybenzoylchlorid und *p*-Oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure.

Alle Operationen werden hier erschwert durch die geringe Löslichkeit und die Reaktionsträgheit der Materialien. Beide Tetradepside konnten krystallisiert erhalten werden. Sie sind sehr schwer löslich in den meisten organischen Solvenzien und schmelzen unter Zersetzung.

Unter dem Namen Tetra-*p*-oxybenzoid hat H. Schiff²⁾ ein Produkt beschrieben, das beim Erhitzen von *p*-Oxy-benzoesäure mit Phosphoroxchlorid entsteht und die gleiche Zusammensetzung wie obiges Tetradepsid hat.

Eine Wiederholung des Versuches von Schiff hat uns aber gezeigt, daß sein Präparat von dem unserigen verschieden ist, und wir glauben deshalb nicht, daß es als gewöhnliches Polydepsid zu betrachten ist.

Auf die weitere Fortführung der Synthese zu höheren Depsiden haben wir in Anbetracht der fortdauernd wachsenden experimentellen Schwierigkeiten verzichtet, weil uns die Kenntnis solcher Formen vorläufig kein so großes Interesse zu bieten schien.

Zum Schluß gebe ich eine Zusammenstellung aller bisher von uns dargestellten Depside. Die schon früher bekannten, entweder künstlich dargestellten oder in der Natur vorgefundenen Substanzen sind durch * gekennzeichnet.

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, A. **372**, 32 [1910].

²⁾ B. **15**, 2588 [1882].

Didepside.

- *Di-*p*-oxybenzoesäure (B. 42, 217 [1909]),
 Di-*m*-oxybenzoesäure †,
 *Di-salicylsäure (Salicylo-salicylsäure von Böhringer & Söhne),
 Di-protocatechusäure (A. 384, 238),
 Di-gentisinsäure (A. 384, 230),
 Di- β -resorcylsäure (A. 384, 233),
 **p*-Di-orsellinsäure (Lecanorsäure) (B. 46, 1143 [1913]),
o-Di-orsellinsäure (Berl. Akad. 1913, 507),
m-Di-gallussäure (B. 46, 1124 [1913]),
 Di-syringasäure †,
 Di-*o*-cumarsäure (A. 391, 363),
 Di-ferulasäure (A. 391, 362),
 Di- β -oxynaphthoesäure (A. 391, 356),
p-Oxybenzoyl-*m*-oxybenzoesäure †,
m-Oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure †,
 Salicylo-*p*-oxybenzoesäure †,
 Vanilloyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 372, 51),
 Feruloyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 391, 360),
 α -Oxynaphthoyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 391, 354),
 Orsellinoyl-*p*-oxybenzoesäure (B. 46, 1141 [1913]),
 Protocatechuy-*p*-oxybenzoesäure (B. 42, 1484 [1909]),
 Galloyl-*p*-oxybenzoesäure (B. 41, 2888 [1908]),
 Pyrogallolcarboyl-*p*-oxybenzoesäure (B. 46, 2396 [1913]),
 Syringoyl-*p*-oxybenzoesäure †,
p-Oxybenzoyl-syringasäure †,
 Pentamethyl-*m*-digallussäure (B. 45, 2718 [1912]),
 Pentamethyl-*p*-digallussäure (B. 46, 1130 [1913]),
 Vanilloyl-vanillin (A. 372, 63).

Tridepside.

- *Di-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 372, 38),
 Vanilloyl-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 372, 55).

Tetradepside.

- Tri-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 372, 43).
 Vanilloyl-di-*p*-oxybenzoyl-*p*-oxybenzoesäure (A. 372, 59).

Die mit † bezeichneten Substanzen sollen demnächst beschrieben werden.

Flechtenstoffe.

Die einzige natürliche Fundstätte für Depside sind bis jetzt die Flechten, jene eigentümlichen Pflanzengebilde, die nach der Ent-

deckung von Simon Schwendener durch Symbiose von Algen und Pilzen entstehen. Der eigenartigen morphologischen Beschaffenheit entspricht auch ihre Sonderstellung in chemischer Beziehung, und dazu gehört speziell ihr Gehalt an Depsiden. Unter diesen ist am bekanntesten die Lecanorsäure, die schon lange als esterartiges Anhydrid der Orsellinsäure betrachtet wird, ohne daß über die Stellung der Depsid-Gruppe etwas Sicheres ermittelt ist.

Ihr sehr nahe steht die Everssäure, die man nach der Spaltung durch Basen als ein esterartiges Anhydrid von Orsellinsäure und Everssäure ansehen durfte. Auf diese beiden Säuren haben sich bisher die synthetischen Versuche beschränkt, die ich gemeinsam mit meinem Sohne Hermann O. L. Fischer ausführte¹⁾.

Die Synthese der Lecanorsäure ist auf folgende Weise durchgeführt worden: Nachdem die Darstellung des krystallisierten Dicarbo-methoxy-orsellinoylchlorids gelungen war, wurde dieses in acetonischer, wäßrig-alkalischer Lösung bei -15° mit Orsellinsäure gekuppelt und die hierbei entstehende Dicarbo-methoxyverbindung durch zweistündige Behandlung mit überschüssiger *n*-Natronlauge bei 20° verseift. Dabei entstand in guter Ausbeute eine Di-orsellinsäure, und diese hat sich in jeder Beziehung als identisch erwiesen mit einer Probe natürlicher Lecanorsäure, die wir der Güte des Hrn. O. Hesse in Feuerbach verdanken.

Den endgültigen Beweis für die Identität haben wir geführt durch die vergleichsweise Verwandlung des natürlichen und des künstlichen Präparates in den Methylester der Trimethyl-lecanorsäure durch Diazomethan. Dieser Ester besitzt einen scharfen Schmelzpunkt, der bei beiden Präparaten und auch bei ihrer Mischung gleich war.

Gleichzeitig mit diesen Versuchen hat mein früherer Mitarbeiter K. Hoesch²⁾ die Orsellinsäure selbst aus dem von Gattermann synthetisch dargestellten Orcylaldehyd bereitet, indem er die Dicarbo-methoxyverbindung des letzteren durch Permanganat oxydierte und dann die Carbomethoxygruppe abspaltete, genau so, wie Freudenberg und ich³⁾ es früher für die Umwandlung von Vanillin in Vanillinsäure empfohlen haben.

Außer der Synthese konnten wir für die Lecanorsäure noch den Beweis führen, daß die Depsid-Bindung in der *para*-Stellung sich befindet. Dieses wurde schon wahrscheinlich durch die sehr starke rot-violette Färbung der Dicarbo-methoxy-lecanorsäure mit Eisenchlorid.

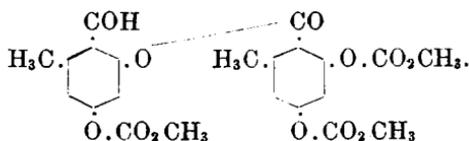
¹⁾ B. 46, 1138 [1913]; ferner Sitzungsber. d. Berliner Akademie 1913, S. 507.

²⁾ B. 46, 886 [1913].

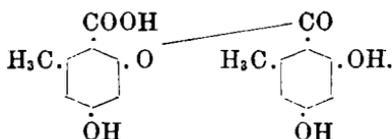
³⁾ A. 372, 68 [1910].

Noch maßgebender ist die Gewinnung der *o*-Diorsellinsäure und ihre Verschiedenheit von der Lecanorsäure.

Für diese zweite Synthese haben wir zunächst versucht, Dicarbo-methoxy-orsellinoylchlorid mit der Monocarbomethoxy-orsellinsäure, welche die freie Phenolgruppe in der *ortho*-Stellung enthält, in alkalisch-acetonischer Lösung zu kuppeln. Der Mißerfolg des Experimentes hat uns dann veranlaßt, den früher bereits erwähnten Umweg über den Monocarbomethoxy-oreylaldehyd zu wählen. Dieser läßt sich ohne Schwierigkeit in acetonisch-alkalischer Lösung mit Dicarbo-methoxy-orsellinoylchlorid kuppeln. Der hierbei in guter Ausbeute entstehende Tricarbomethoxy-orsellinoylchloraldehyd kann nur folgende Struktur haben:



Durch Oxydation mit Permanganat geht er in die Tricarbomethoxy-*o*-diorsellinsäure über, aus der durch Verseifung mit verdünntem Ammoniak in recht guter Ausbeute die *o*-Diorsellinsäure entsteht:



Sie unterscheidet sich durch viele Eigenschaften von der Lecanorsäure, insbesondere auch durch die Färbung mit Eisenchlorid, womit sie in wäßrig-alkoholischer Lösung nicht die intensive Purpurfarbe, sondern vielmehr eine bräunlich-rote Färbung zeigt.

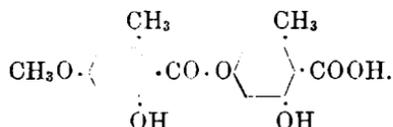
Wir hatten erwartet, daß die *o*-Diorsellinsäure identisch sei mit der Gyrophorsäure, die ebenfalls in den Flechten vorkommt, und die man nach ihrer Spaltung durch Alkali für isomer mit Lecanorsäure gehalten hat. Aber der Vergleich des synthetischen Präparates mit einer Probe natürlicher Gyrophorsäure, die uns ebenfalls Hr. O. Hesse freundlichst zur Verfügung stellte, hat die völlige Verschiedenheit erwiesen, und wir ziehen daraus den Schluß, daß die Gyrophorsäure kein Didepsid der Orsellinsäure sein kann, sondern eine andre Konstitution besitzen muß. Diese Beobachtung zeigt, wie sehr die Synthese auch geeignet ist, wichtige Strukturfragen in dem Kapitel der Flechtenstoffe zu entscheiden.

Als weiteres Beispiel dafür kann ich die Struktur der Evernsäure anführen, die mein Sohn und ich auf folgende Weise aufgeklärt

haben. Die Säure, von der wir wieder durch Hrn. Hesse eine Probe erhielten, wird ähnlich der Lecanorsäure durch eine ätherische Lösung von Diazomethan bei längerem Stehen und Umschütteln gelöst und in den schön krystallisierten neutralen Ester übergeführt, den wir durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Löslichkeit und Analyse mit dem Methylester der Trimethyl-lecanorsäure identifiziert haben¹⁾.

Die Eversäure muß also eine Monomethyl-lecanorsäure sein, und da die aus ihr durch Hydrolyse entstehende Everninsäure eine *p*-Methyl-orsellinsäure ist²⁾, so muß in der Eversäure das Methyl *para*-ständig zur Depsidgruppe sein.

Daraus ergibt sich als einzige Möglichkeit für die Eversäure folgende Strukturformel:



Ich hoffe, daß nunmehr auch die Synthese der Eversäure aus Everninsäure und Orsellinsäure nach dem Muster der Lecanorsäure-Synthese durchgeführt werden kann.

Gerbstoffe.

Unter diesem Namen werden noch heute eine größere Anzahl pflanzlicher Stoffe zusammengefaßt, welche die gemeinsame Eigenschaft besitzen, sich mit tierischer Haut zu verbinden. Sie zerfallen aber in ganz verschiedene Gruppen, sobald man chemische Gesichtspunkte für ihre Klassifizierung verwendet. Unsere Versuche beschränken sich auf den Gerbstoff der Galläpfel, das sogenannte Tannin, und einige Substanzen, die demselben Typus angehören. Ich kann sie kurz bezeichnen als acylartige Verbindungen der Zucker mit Phenol-carbonsäuren.

Die Geschichte des Tannins, welche bis ins 18. Jahrhundert zurückreicht, ist so umfangreich, daß ich hier darauf verzichten muß, sie ausführlich darzustellen. Ich begöuge mich deshalb damit, mit kleinen Erweiterungen das wiederzugeben, was in der ersten Abhandlung von Freudenberg und mir »Über das Tannin und die Synthese ähnlicher Stoffe angeführt ist.

¹⁾ Die Versuche werden demnächst veröffentlicht.

²⁾ E. Fischer und K. Hoesch, A. **391**, 35 [1912].

Adolf Strecker¹⁾ kam auf Grund ausgedehnter Versuche zu dem Schluß, daß Tannin eine Verbindung von Traubenzucker und Gallussäure sei, für die er die Formel $C_{27}H_{22}O_{17}$ ableitete. Das würde einer Kombination von 3 Mol. Gallussäure und 1 Mol. Glucose entsprechen. Als es später gelang²⁾, aus der Gallussäure zuerst durch salpetersaures Silber oder Arsensäure, und dann auch durch Phosphoroxchlorid³⁾ eine leimfällende Substanz zu gewinnen, erklärte H. Schiff³⁾ diese für den wesentlichen Bestandteil des Tannins, stellte dafür die Formel $C_{14}H_{10}O_9$ auf und nannte sie Digallussäure. Diese Formel war zwar schon von Mulder lange vorher für das Tannin befürwortet, aber von Strecker bekämpft worden. Der Befund Streckers bezüglich der Bildung von Glucose aus Tannin wurde später von verschiedenen Beobachtern, z. B. Ph. van Tieghem⁴⁾ und H. Pottevin⁵⁾, welche die Hydrolyse durch die Enzyme von *Aspergillus niger* bewirkten, bestätigt. Allerdings schwankten die Resultate bezüglich der Menge des Zuckers erheblich. Da ferner die Bildung des Zuckers von anderer Seite gänzlich bestritten wurde, so hat sich die Ansicht von Schiff so sehr behauptet, daß in den Lehrbüchern das Tannin bis in die neuere Zeit ziemlich allgemein als Digallussäure figurierte. Im Widerspruch damit stand allerdings die optische Aktivität des Tannins, die von Ph. van Tieghem, C. Scheibler, Flavitzky, Günther beobachtet⁶⁾ und von letzterem auch als Einwand gegen die Formel von Schiff benutzt wurde. Es hat zwar nicht an Versuchen gefehlt, diese theoretische Schwierigkeit zu beseitigen⁷⁾, aber die Bestimmung des Molekulargewichtes und die sorgfältigen Beobachtungen von P. Walden⁸⁾ über das elektrische Leitvermögen, die Lichtabsorption und das Verhalten gegen Arsensäure hatten unzweideutig gezeigt, daß Tannin und Schiffs Digallussäure verschieden sind. Der Unterschied wurde noch größer, als es mir

¹⁾ A. 81, 248 [1852]; 90, 328 [1854].

²⁾ J. Löwe, J. 1867, 446; 1868, 559.

³⁾ H. Schiff, B. 4, 232, 967 [1871]; A. 170, 43 [1873]; B. 12, 33 [1879]; Ch. Z. 19, 1680. Vergl. auch die Zitate auf S. 3254, ferner die widersprechenden Angaben von Freda (G. 8, 9 u. 363 [1878] und 9, 327 [1879]) und Biginelli, C. 1909, II, 1861, 1863; 1910, II, 23; G. 39, II [1909]; Rend. Soc. Chim. Ital. 11 [1911].

⁴⁾ Annal. d. Sciences naturelles V. Serie Botanique 1867, 210.

⁵⁾ C. r. 132, 704 [1901].

⁶⁾ Vergl. Geschichtliches von E. v. Lippmann, B. 42, 4678 [1909].

⁷⁾ Vergl. Dekker, B. 39, 2497 [1906] und Nierenstein, B. 41, 77 [1908]; 42, 1122 [1909]; 43, 628 [1910].

⁸⁾ B. 30, 3151 [1897]; 31, 3167 [1898]. Seine Beobachtungen wurden bestätigt und ergänzt durch Manea (Inauguraldissertation, Genf 1904).

gelang, Digallussäure krystallisiert zu erhalten und ihre Zusammensetzung sicher festzustellen¹⁾. Inzwischen war M. Nierenstein durch zahlreiche Versuche zu dem Schlusse gelangt, daß Tannin wesentlich ein Gemisch von Digallussäure und optisch-aktivem Leukotannin sei. Diese Ansicht hat aber der Kritik nicht standhalten können; sie war schon in Widerspruch mit den älteren Beobachtungen über Molekulargewicht und Acidität des Tannins, und unsere weiteren Versuche²⁾ haben auch nicht den geringsten Anhalt für die Richtigkeit der Schlüsse von Nierenstein gegeben. Dasselbe Urteil gilt für die Behauptungen von R. J. Manning, der aus Tannin einen Pentaäthylester des Pentagalloyl-glucosids isoliert haben wollte, denn das von ihm beschriebene Präparat war nichts anderes als Gallussäureäthylester³⁾. Im Gegensatz zu Nierenstein war K. Feist⁴⁾ zu der Ansicht gekommen, daß Tannin doch eine Verbindung des Traubenzuckers sei, und zwar hat er die Vermutung ausgesprochen, daß Tannin aus türkischen Galläpfeln eine Kombination von Glucogallussäure mit zwei esterartig gebundenen Molekülen Gallussäure sei. Als Grundlage für diese Ansicht benutzte er seine Beobachtung, daß sich aus türkischen Galläpfeln eine krystallisierte Verbindung von Gallussäure und Traubenzucker isolieren lasse, die er als α -Glucosid der Gallussäure oder deren Anhydrid betrachtet⁵⁾.

Wir haben anfangs dem Befunde von Feist eine größere Wichtigkeit beigelegt⁶⁾, als er tatsächlich verdient. Aber seine ausführliche Publikation⁵⁾ beweist, daß erhebliche Unstimmigkeiten in den Analysen vorhanden sind, und vor allen Dingen zeigt das von H. Strauß und mir synthetisch bereitete β -Glucosid der Gallussäure⁷⁾ so große Unterschiede von dem Feistschen Präparat, daß ich letzteres nicht mehr als ein einfaches Glucosid der Gallussäure ansehen kann. Was Hr. Feist in Wirklichkeit unter Händen gehabt hat, ist mir zurzeit noch nicht klar.

Als ungleich wichtiger haben sich die Angaben von Herzig und seinen Schülern über die Entstehung und die Spaltung des Methylo-tannins erwiesen, und ich werde später ausführlich darauf zurückkommen.

¹⁾ B. 41, 2890 [1908]; ferner E. Fischer und K. Freudenberg, B. 46, 1124 [1913].

²⁾ E. Fischer, B. 41, 2890 [1908]; ferner E. Fischer und K. Freudenberg, A. 384, 225 [1911].

³⁾ Vergl. H. C. Biddle und W. B. Kelley, Am. 34, 918 [1912].

⁴⁾ B. 45, 1493 [1912]; ferner C. 1908, II, 1352.

⁵⁾ Ar. 250, 668 [1912].

⁶⁾ Fischer und Freudenberg, B. 45, 2713 [1912].

⁷⁾ Fischer und Strauß, B. 45, 3773 [1912].

Unsere ersten Versuche galten der fundamentalen Frage, ob der von Strecker und seinen Nachfolgern gefundene Traubenzucker ein wirklicher Bestandteil oder nur eine zufällige Beimengung des Tannins sei. Hierzu war vor allen Dingen ein möglichst reines Präparat nötig. Da die früher bekannten Verfahren zur Reinigung des Tannins uns mangelhaft erschienen, so haben wir eine besondere Methode ausgearbeitet. Sie beruht darauf, bestes käufliches Tannin aus der mit Alkali schwach übersättigten, wäßrigen Lösung durch Essigäther zu extrahieren¹⁾. In der Beschreibung des Verfahrens sind uns aber die HHrn. Paniker und Stiasny²⁾, die es unabhängig entdeckten, zuvor gekommen. Als besonderen Vorzug desselben betrachten wir den Umstand, daß dadurch alle ausgesprochen sauren Produkte oder, wie wir glauben, alle Substanzen mit einem freien Carboxyl entfernt werden. Dieser Schluß ist auch wichtig für die Beurteilung der Struktur des Tannins, denn mir scheint daraus hervorzugehen, daß es kein freies Carboxyl enthält und mithin auch kein Derivat einer Glucosido-gallussäure sein kann. Wir haben das Reinigungsverfahren auf verschiedene Sorten von Handelstannin angewandt und dabei Präparate erhalten, die wir im wesentlichen als identisch ansehen konnten. Ich will hier übrigens betonen, daß wir für alle entscheidenden Versuche nur das so gereinigte Tannin verwendet haben, und zwar ein Präparat, das sich mit einem aus chinesischen Zackengallen hergestellten Produkt als identisch erwies, und für welches das spezifische Drehungsvermögen in 1-proz. wäßriger Lösung + 70—75° betrug. Daß dieses Produkt ein ganz einheitliches Präparat sei, kann man nicht sicher behaupten, da eine wesentliche Eigenschaft einheitlicher Körper, das Krystallisieren, an ihm bis jetzt nicht beobachtet wurde; andererseits darf aber auch das Fehlen dieser Eigenschaft nicht als Beweis für starke Verunreinigung angesehen werden, da bei solchen hochmolekularen Substanzen wie Tannin das Krystallisieren schon mehr als ein glücklicher Zufall anzusehen ist.

Mit dem gereinigten Präparat haben wir zuerst die Versuche von Strecker über die Hydrolyse durch Schwefelsäure wiederholt; dabei hat sich herausgestellt, daß zur Vollendung der Reaktion bei Anwendung von 5-prozentiger Säure ungefähr 70-stündiges Erhitzen auf 100° nötig ist, während bei Anwendung von 11-prozentiger Säure, wie sie Strecker benutzte, 24 Stunden genügen. Wir glauben, daß dieser langsame Verlauf der Hydrolyse öfters bei der Kontrolle der Strecker'schen Versuche die Auffindung des Zuckers verhindert hat. Dazu

¹⁾ Fischer und Freudenberg, B. 45, 919 [1912].

²⁾ Soc. 99, 1819 [1911].

kommt noch die verhältnismäßig kleine Quantität des Zuckers, die wir in der Regel zwischen 7 und 8% fanden, während Strecker 15—22% beobachtete. Daß der höhere Befund Streckers durch andres Rohmaterial — damals wurde das Tannin vorzugsweise aus türkischen Galläpfeln dargestellt — hervorgerufen wurde, ist wohl wahrscheinlich, kann aber erst durch neue Versuche entschieden werden. Wir haben übrigens das Tannin auch nach anderen Methoden, z. B. über das Kaliumsalz, gereinigt und bei der nachträglichen Bestimmung des Zuckers das gleiche Resultat erhalten. Da uns endlich Kontrollversuche mit Gemischen von Gallussäure und Traubenzucker Aufschluß über die Fehler bei der angewandten Methode gaben, so liegt kein Grund mehr vor, die Resultate der Hydrolyse auch in quantitativer Beziehung mit Mißtrauen zu betrachten. Sie führten zu dem Schlusse, daß in dem reinsten, von uns untersuchten Tannin ein Mol. Glucose mit ungefähr 10 Mol. Gallussäure kombiniert ist. Selbstverständlich ist uns auch der Gedanke gekommen, Zwischenprodukte der Hydrolyse zu isolieren, um aus ihrer Zusammensetzung weitere Anhaltspunkte für die Beurteilung der Struktur zu gewinnen. Aber diese Versuche sind vollständig gescheitert an den unangenehmen Eigenschaften dieser Substanzen, welche jede Garantie für ihre Einheitlichkeit ausschließen.

Außer Gallussäure ist bisher in dem Tannin keine andre Phenolcarbonsäure gefunden worden, und auch unsere Versuche haben in der Beziehung nicht Neues ergeben. Dasselbe gilt für die Hydrolyse durch überschüssiges Alkali, die schon bei gewöhnlicher Temperatur eintritt und bei Ausschluß von Luft große Mengen gallussaures Alkali in relativ reinem Zustande liefert. Auch hier scheint es recht schwierig zu sein, einheitliche Zwischenprodukte zu isolieren. Unter diesen Umständen erschien es uns angezeigt, den synthetischen Weg einzuschlagen, um einen weiteren Einblick in die Struktur des Tannins zu gewinnen. Wir sind dabei ausgegangen von der Vorstellung, daß das Tannin kein Carboxyl enthält, und daß deshalb die gesamte Gallussäure esterartig gebunden sein müsse. Diese Bedingungen werden erfüllt, wenn wir das Tannin als eine esterartige Kombination von 1 Mol. Glucose mit 5 Mol. Digallussäure nach Art der Pentaacetylglucose betrachten dürfen. So kühn die Hypothese auf den ersten Blick auch erscheint, so ist sie doch zum Mittelpunkt aller weiteren Versuche geworden und hat dadurch an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Allerdings mußten wir uns für die Synthese zunächst ein bescheideneres Ziel, die Pentagalloyl-glucose, wählen, weil die Digallussäure zu schwer zugänglich ist und auch wegen ihrer komplizierten Zusammensetzung der experimentellen Behandlung besondere Schwierigkeiten bietet.

Pentagalloyl-glucose.

Für die erschöpfende Acylierung des Traubenzuckers hat man bisher 2 Methoden gefunden: 1. Kochen mit Säureanhydrid bei Gegenwart von Natriumacetat oder Zinkchlorid. Das bekannteste Beispiel ist die Darstellung der Pentaacetyl-glucose, von der je nach dem benutzten Katalysator die α - oder β -Form entsteht. 2. Behandlung mit Säureanhydrid bei Gegenwart von Pyridin (Behrend). Je nachdem man von α - oder β -Glucose ausgeht, entsteht dabei die α - oder β -Acylform. 3. Behandlung mit Säurechlorid in wäßrig-alkalischer Lösung (E. Baumann). Das Verfahren ist nur für Benzoylchlorid ausführlich studiert worden und liefert nur eine Pentabenzoyl-glucose vom Schmp. 186—188°. Für die Gallussäure war keines dieser Verfahren brauchbar, und selbst für das Chlorid der Tricarbomethoxygallussäure war die Verwendung in wäßrig-alkalischer Lösung ausgeschlossen, weil dabei die Zerstörung der Carbomethoxygruppen erfolgen mußte. Wir waren deshalb genötigt, ein neues Verfahren zu suchen, und haben es gefunden in der kombinierten Wirkung des Chlorids mit tertiären Basen, von welchen das Chinolin sich als besonders geeignet erwies. Als Lösungsmittel benutzten wir trocknes Chloroform, von welchem das Chlorid sehr leicht aufgenommen wird. Die Glucose ist allerdings darin außerordentlich schwer löslich. Wird sie aber in fein gepulvertem Zustande mit Chloroform, Chinolin und einem mäßigen Überschuß von Tricarbomethoxygalloylchlorid lange (24 Stdn.) geschüttelt, so erfolgt völlige Lösung. Durch Fällen mit Methylalkohol läßt sich das Kupplungsprodukt leicht isolieren. Nach passender Reinigung bildet es ein lockeres, farbloses, amorphes Pulver. Wir haben es als Penta-[tricarbomethoxygalloyl]-glucose bezeichnet. Durch vorsichtige Verseifung mit überschüssigem Alkali in acetonisch-wäßriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur wurde daraus dann weiter ein Gerbstoff erhalten, den wir als Pentagalloyl-glucose betrachten und der nun eine überraschende Ähnlichkeit mit Tannin zeigt. Eine wesentliche Differenz war nur vorhanden im Drehungsvermögen und in der Menge der Gallussäure, die bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure entsteht.

Allerdings will ich nicht die Schwierigkeit verschweigen, welche die Feststellung der empirischen Zusammensetzung solcher amorphen Produkte hat, besonders da die Prozentzahlen für Kohlenstoff und Wasserstoff zwischen Pentagalloyl- und Tetragalloyl-glucose oder ihren Carbomethoxyverbindungen nur sehr wenig verschieden sind. Wir haben uns aber in einfacheren Fällen, z. B. bei Derivaten der Benzoessäure, Oxy-benzoessäure und Salicylsäure, wo die analytischen

Differenzen für Penta- und Tetraacylkörper sehr viel größer sind, überzeugt, daß das Verfahren in der Tat Pentaacylverbindungen gibt, und es liegt deshalb kein triftiger Grund vor, bei den Galloylkörpern einen andren Verlauf der Reaktion anzunehmen.

Trotz alledem ist die Einheitlichkeit der Pentagalloyl-glucose sehr zweifelhaft; wir halten sie vielmehr für ein Gemisch von 2 Stereoisomeren, denn die später zu besprechenden Versuche, Glucose auf dieselbe Art zu benzoylieren, haben ergeben, daß verschiedene Produkte entstehen, je nachdem man von α - oder β -Glucose ausgeht. Hier lassen sich allerdings durch Krystallisation die reinen α - und β -Pentabenzoyl-glucosen isolieren, aber die Ausbeute und andre Beobachtungen zeigen, daß im Rohprodukt ein Gemisch der beiden Formen vorliegt. Dasselbe wird also wohl auch der Fall sein bei den Galloylkörpern; nur ist hier die Abtrennung der reinen Substanzen wegen ihrer amorphen Beschaffenheit nicht möglich.

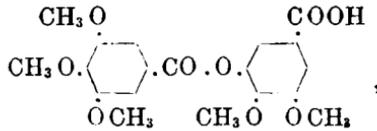
Die Pentagalloyl-glucose ist nach allen ihren Eigenschaften sicherlich dem Tannin so nahe verwandt, daß mit ihrer künstlichen Gewinnung das Gebiet der Synthese prinzipiell erschlossen zu sein scheint. Bevor man aber von einer völligen Lösung der Tanninfrage sprechen kann, müßte auch seine Synthese verwirklicht sein. Wie weit wir uns diesem Ziele genähert haben, sollen die

Versuche zur Synthese des Tannins und Methylotannins zeigen.

Das Methylotannin entsteht nach den Untersuchungen von Herzig¹⁾ und seinen Schülern durch Einwirkung von Diazomethan auf Tannin. Da es gegen Alkali ganz indifferent ist, so muß man annehmen, daß es weder Carboxyl noch freie Phenolgruppen enthält. Bei der Hydrolyse liefert es nach Herzig Trimethyl-gallussäure und die unsymmetrische *m,p*-Dimethyl-gallussäure. Kombiniert man diese Beobachtungen mit der zuvor geäußerten Ansicht über die Konstitution des Tannins, so ergibt sich der Schluß, daß Tannin im wesentlichen eine esterartige Verbindung von Glucose mit 5 Mol. *m*-Digallussäure, und daß dementsprechend Methylotannin die Kombination von Glucose mit 5 Mol. Pentamethyl-*m*-digallussäure sei.

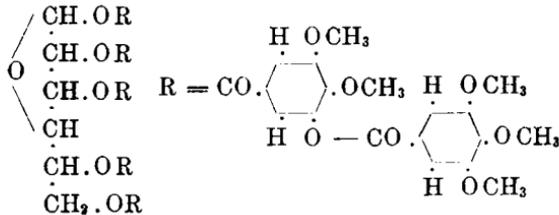
Auf diesen Betrachtungen fußen die folgenden Versuche zur Synthese des Methylotannins, welche größere Mengen der bisher unbekannt

¹⁾ B. 38, 989 [1905]; M. 30, 543 [1909].

Pentamethyl-*m*-digallussäure,

erforderten. Sie wurde aus Trimethyl-galloylchlorid und *m,p*-Dimethyl-äther-gallussäure, für die wir eine neue ergiebigere Darstellungsmethode ermittelten¹⁾ durch Kupplung in wäßrig-alkalischer Lösung bereitet²⁾. Auf gleiche Weise entsteht die isomere Pentamethyl-*p*-digallussäure³⁾ aus Trimethyl-galloylchlorid und Syringasäure. Zur Unterscheidung der beiden Isomeren sind ihre Methylester, die kurz zuvor Mauthner⁴⁾ beschrieben hatte, sehr geeignet, da sie scharfe Schmelzpunkte besitzen.

Die Pentamethyl-*m*-digallussäure liefert nun ferner ein schön krystallisiertes Chlorid, und dieses haben wir nach der zuvor geschilderten allgemeinen Methode mit α - sowie mit β -Glucose gekuppelt. In beiden Fällen entstehen Produkte, die als Pentaacyl-Derivate der Glucose oder genauer ausgedrückt als Penta-[pentamethyl-*m*-digalloyl]-glucose,



zu betrachten sind. Sie unterscheiden sich durch das Drehungsvermögen. Beide drehen in Acetylentetrachlorid und Benzol nach rechts, aber das Präparat aus α -Glucose zeigt erheblich stärkere Drehung. Durch verschiedenes Umlösen ändert sich allerdings das Drehungsvermögen, und wir sind deshalb auch hier zu dem Schlusse genötigt, daß beide Präparate Gemische, höchstwahrscheinlich von 2 Stereoisomeren, d. h. von Derivaten der α - und β -Glucose sind. Wir haben nun die Präparate verglichen mit einem Methylotannin, das wir aus sorgfältig gereinigtem Tannin von chinesischen Zackengallen nach der Vorschrift von Herzig darstellten, und dabei hat sich eine große Ähnlichkeit ergeben. Besonders bei dem Präparat aus β -Glucose war das Drehungsvermögen in Acetylentetrachlorid annähernd das gleiche.

1) Fischer und Freudenberg, B. 45, 2717 [1912].

2) Fischer und Freudenberg, B. 45, 2718 [1912].

3) Fischer und Freudenberg, B. 46, 1130 [1913].

4) J. pr. [2] 85, 310 [1912].

Wir können nach diesen Beobachtungen kaum daran zweifeln, daß die beiden synthetischen Penta-(pentamethyl-*m*-digalloyl)-glucosen dem Methylotannin nahe verwandt sind und wahrscheinlich die gleiche oder doch eine sehr ähnliche Struktur besitzen. Aber von einer endgültigen Identifizierung kann doch noch keine Rede sein; denn bei diesen hochmolekularen, amorphen Körpern versagen die gewöhnlichen Vergleichsmethoden der organischen Chemie, und wir müssen uns hier vorläufig mit Wahrscheinlichkeitsschlüssen bescheiden. Übrigens will ich nicht verschweigen, daß wir auch den Versuch gemacht haben, das Tannin selbst künstlich aus *m*-Digallussäure aufzubauen. Zu dem Zweck haben wir zunächst die zuvor erwähnte zuverlässige und ziemlich ergiebige Methode zur Bereitung der Säure selbst ausgearbeitet.

Wir haben ferner ihre Struktur durch erschöpfende Methylierung mit Diazomethan, d. h. durch Verwandlung in den Methylester der Pentamethyl-*m*-digallussäure, kontrolliert¹⁾. Hierbei mußten wir die überraschende Erfahrung machen, daß auch die erste krystallisierte Digallussäure, die nach der Synthese aus Tricarbomethoxy-galloylchlorid und 3.5-Dicarbomethoxy-gallussäure die *para*-Verbindung zu sein schien²⁾, nicht diese Struktur hat, sondern jedenfalls zur Hauptmenge aus *m*-Digallussäure besteht³⁾. Denn sie liefert bei erschöpfender Methylierung ebenfalls den Methylester der Pentamethyl-*m*-digallussäure vom Schmp. 128°. Das Resultat zeigt von neuem, wie wichtig zum Vergleich der komplizierten Depside die erschöpfende Methylierung durch Diazomethan ist.

Wir haben nun weiter versucht, die *m*-Digallussäure in die Pentacarbomethoxyverbindung zu verwandeln. Die Reaktion schien zu gelingen mit Chlorkohlensäure-methylester und Dimethylanilin und spätere Isolierung der Säure aus dem Rohprodukt durch vorsichtige Behandlung mit Alkalibicarbonat. Aber nun begannen die Schwierigkeiten. Es ist auf keine Weise gelungen, die Carbomethoxysäure krystallisiert zu erhalten und ebenso amorph blieb das daraus bereitete Chlorid. Infolgedessen verlief auch die schließlich noch versuchte Kupplung mit Zucker so wenig glatt, daß wir von keinem bestimmten Resultat sprechen können. Die Synthese des Tannins in dem von uns beabsichtigten Sinne, die ich hoffte, Ihnen heute schildern zu können, ist also noch ein ungelöstes Problem.

Auch die Strukturfrage ist durchaus nicht erledigt. Man kann nur sagen, daß unsere Hypothese vorläufig der beste Ausdruck für die Beobachtungen ist. Dabei darf man aber nicht vergessen, daß die

¹⁾ E. Fischer und K. Freudenberg, B. **46**, 1127 [1913].

²⁾ B. **41**, 2890 [1908]; A. **384**, 225 [1911].

³⁾ B. **46**, 1118 [1913].

Resultate der Elementaranalyse oder der Hydrolyse keine sichere Unterscheidung zwischen einer Verbindung von Glucose mit 10 oder mit 9 bzw. 11 Mol. Gallussäure gestatten.

Dazu kommt noch die Ungewißheit, ob das Tannin auch nach bester Reinigung ein einheitlicher Körper ist. Es könnte ja ebensogut ein Gemisch von ganz gleichartigen Stoffen, z. B. einer Penta-(digalloyl)-glucose mit einer Tetra-(digalloyl)-monogalloylglucose oder Tri-(digalloyl)-di-(galloyl)-glucose usw. sein.

Ferner ist es möglich, wenn auch nicht wahrscheinlich, daß der Gerbstoff an Stelle von Glucose eines ihrer Polysaccharide enthält.

Endlich muß ich, um Mißverständnissen vorzubeugen, nochmals betonen, daß unsere Beobachtungen sich auf das Tannin aus chinesischen Zackengallen, das heute der Hauptbestandteil der Handeltannine zu sein scheint, beschränken. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß man bei Tannin-Sorten anderer Herkunft, z. B. aus türkischen Galläpfeln, ganz anderen Verhältnissen von Zucker und Gallussäure begegnen wird.

In der Tat zeigte nach den neuesten Versuchen von Dr. Freudenberg ein Tannin aus sog. Aleppo-Gallen (Merck), das nach obigem Verfahren gereinigt war, bemerkenswerte Unterschiede. Es drehte in wäßriger Lösung schwach nach links und gab bei der Hydrolyse mehr als 10 % Glucose.

Aber alle diese Fragen sind von untergeordneter Bedeutung gegenüber dem Nachweis, daß die synthetische Pentagalloyl-glucose ein Gerbstoff der Tannin-Klasse ist.

Andere natürliche Gerbstoffe der Tannin-Klasse.

Über zuckerhaltige Gerbstoffe liegen zahlreiche Angaben vor. Aber in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um amorphe, schlecht untersuchte Produkte; manche davon scheinen wirkliche Glucoside¹⁾ zu sein, besonders solche, die bei der Hydrolyse aromatische Phenolketone liefern. Andere dagegen, welche Phenol-carbonsäuren als Bestandteil enthalten, scheinen nicht Glucoside, sondern, ähnlich dem Tannin, esterartige Derivate von Zuckern zu sein. Dahin gehören vor allem zwei kristallisierte Gerbstoffe, die Chebulinsäure der Myrobalanen und das im Böhmischen Laboratorium von Grüttner kristallisierte Hamameli-Tannin, mit denen wir einige Versuche ausgeführt haben. Das erste, welches nach H. Thoms mit dem neuerdings im Handel vorkommenden Eutannin identisch ist, liefert genau unter den-

¹⁾ Die frühere Gewohnheit, alle natürlichen Derivate der Glucose, die keine bloßen Kohlenhydrate sind, Glucoside zu nennen, läßt sich nicht beibehalten. Ich verstehe unter Glucosiden nur die Stoffe, welche den Methyl- oder den Phenolglucosiden ähnlich konstituiert sind.

selben Bedingungen wie Tannin bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure Traubenzucker, den wir mit aller Sicherheit nachgewiesen haben¹⁾. Dagegen ist die Menge der Gallussäure erheblich geringer. Wahrscheinlich ist der Gerbstoff eine unvollständig acylierte Verbindung von Glucose oder einem ihrer Polysaccharide und Gallussäure. In neuerer Zeit sind Arbeiten von H. Thoms und seinem Schüler W. Richter über das Eutannin erschienen²⁾, welche manche schätzenswerte Beobachtung enthalten, aber den Zuckergehalt des Gerbstoffs zweifelhaft lassen. Dagegen will ich nicht verschweigen, daß ich den darauf begründeten Spekulationen nicht beipflichten kann. Die Chebulinsäure bedarf offenbar noch einer neuen ausführlichen Untersuchung, ehe man ein endgültiges Urteil über ihre Struktur fällen kann.

Das Hamameli-Tannin gibt bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure ebenfalls einen Zucker, der aber von der Glucose ganz verschieden ist, und ein bisher unbekannter Körper zu sein scheint³⁾.

Diese Beobachtung zeigt, daß die Gerbstoffe auch zu einer Fundstätte für neue Zuckerarten werden können. Dr. Freudenberg will den Zucker des Hamameli-Tannins ausführlich untersuchen.

Ob der von A. W. Nanninga⁴⁾ beschriebene kristallisierte Gerbstoff des Tees auch hierhin gehört, bedarf noch der Prüfung.

Verallgemeinerung der Gerbstoff-Synthese.

Das Verfahren, welches zum Aufbau der Pentagalloyl-glucose diente, ließ sich leicht auf andere Phenol-carbonsäuren übertragen. Wie zuvor schon erwähnt, wurde so die Penta-[γ -oxy-benzoyl]-glucose⁵⁾ bereitet, die in Wasser sehr schwer löslich ist, und deren Elementaranalyse unzweideutig zeigte, daß es sich um eine Pentaacyl-Verbindung handelt. Ganz ähnliche Eigenschaften besitzt die isomere Penta-salicyl-glucose, die in einer späteren Abhandlung ausführlich beschrieben werden soll. Ebenfalls in Wasser sehr schwer löslich ist das entsprechende Derivat der Kaffeesäure, das ich von Hrn. R. Oetker⁶⁾ darstellen ließ. Besondere Erwähnung verdient noch die Verbindung der Pyrogallol-carbonsäure, die wir als Penta-[pyrogallol-carboyl]-glucose⁷⁾ bezeichnet haben. Sie ist isomer mit der Pentagalloyl-glucose und zeigt auch im allgemeinen dasselbe Verhalten; dagegen besteht ein erheblicher Unterschied

1) E. Fischer und K. Freudenberg, B. **45**, 918 [1912].

2) Arbeiten a. d. Pharmazeut. Institut d. Univ. Berlin **9**, 78, 85 [1912].

3) E. Fischer und K. Freudenberg, B. **45**, 2712 [1912].

4) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin Nr. 46: Onderzoekingen betreffende de Bestanddeelen van het Theeblad.

5) E. Fischer und K. Freudenberg, B. **45**, 933 [1912].

6) Wird demnächst publiziert.

7) E. Fischer und M. Rapaport, B. **46**, 2397 [1913].

in der Löslichkeit in Wasser. Während die Galloylverbindung davon schon in der Kälte leicht aufgenommen wird, ist die isomere Substanz selbst in heißem Wasser recht schwer und in kaltem Wasser so gut wie unlöslich. Dasselbe gilt für ihre dunkelgefärbte Eisenverbindung.

Dieser Unterschied erscheint bei der so ähnlichen Struktur beider Gerbstoffe auf den ersten Blick sehr überraschend. Er verliert aber an Merkwürdigkeit, wenn man bedenkt, daß Tannin und wohl auch die so ähnliche Pentagalloyl-glucose geneigt sind, kolloidale wäßrige Lösungen zu bilden. Diese Eigenschaft ist nun offenbar bei der isomeren Verbindung in geringem Grade oder gar nicht vorhanden. Solche Beobachtungen dürften für das Studium der kolloidalen Lösungen Beachtung verdienen, denn sie zeigen, wie sehr ihr Zustandekommen von kleinen Differenzen in der Struktur des Materials abhängig ist. Andererseits ist die Bildung von Hydrosolen von größter Wichtigkeit für die Rolle, die solche Stoffe in der Lebewelt spielen, und ebenso für die chemische Charakteristik, wie gerade das Beispiel der Penta-[pyrogallol-carboyl]-glucose beweist; denn hier hat es wegen der Schwierigkeit, wäßrige Lösungen zu bereiten, schon einige Mühe gemacht, den adstringierenden Geschmack und die Fällung von Leimlösung festzustellen.

Für alle soeben erwähnten Glucose-Derivate gilt dasselbe, was ich bei der Pentagalloyl-glucose in Bezug auf die Einheitlichkeit auseinandergesetzt habe, d. h. sie sind wahrscheinlich Gemische der beiden stereoisomeren Derivate von α - und β -Glucose.

Ähnlich den Zuckern können auch die wahren Glucoside mit den Phenol-carbonsäuren verkuppelt werden, wie die Gewinnung des Tetragalloyl- α -methylglucosids beweist¹⁾. Daß dieses auch die charakteristischen Merkmale, z. B. den Geschmack und die Fällungserscheinungen der Gerbstoffe, zeigt, ist nicht wunderbar, da bekanntlich schon beim Gallussäure-äthylester die Fällbarkeit durch Leimlösung deutlich vorhanden ist. Bei dem Methylglucosid-Derivat fällt selbstverständlich die Komplikation fort, die bei den Glucose-Derivaten durch die gleichzeitige Bildung von α - und β -Form entsteht.

Nach den Erfahrungen beim Methylglucosid konnte es nicht zweifelhaft sein, daß auch die einfachen mehrwertigen Alkohole für dieselbe Synthese geeignet sind. Wir haben bisher nur das Glycerin²⁾ mit der Gallussäure kombiniert, uns aber mit einer flüchtigen Untersuchung des Produkts begnügt, da solche Körper kein besonderes Interesse mehr darbieten.

¹⁾ Fischer und Freudenberg, B. 45, 934 [1912].

²⁾ Fischer und Freudenberg, B. 45, 935 [1912].

Benzoylierung und Cinnamoylierung von Zuckern und mehrwertigen Alkoholen.

Bei der Übertragung der neuen Acylierungsmethode auf die einfachen aromatischen Chloride haben sich ebenfalls einige neue beachtenswerte Resultate ergeben. Die Benzoylierung der Glucose war früher nur in wäßrig-alkalischer Lösung ausgeführt worden. Dabei entsteht als Endprodukt eine Pentabenzoyl-glucose, die bei 186—188° schmilzt, und für die ich in Gemeinschaft mit B. Helferich in Chloroformlösung $[\alpha]_D^{21} = 25.4^\circ$ gefunden habe¹⁾. Aber die Ausbeute an diesem hochschmelzenden Präparat war wenig befriedigend (etwa 15 % der Theorie). Ein Präparat von ungefähr dem gleichen Drehungsvermögen und ähnlichem Schmelzpunkt läßt sich mit erheblich besserer Ausbeutung nach dem neuen Verfahren durch Schütteln von β -Glucose mit einer Mischung von Benzoylchlorid, Chinolin und Chloroform gewinnen. Andererseits gab die α -Glucose unter den gleichen Bedingungen ein isomeres Pentabenzoyl mit der viel höheren Drehung $[\alpha]_D^{25} = +107.6^\circ$, dessen Schmelzpunkt allerdings wenig konstant war²⁾.

Daß hierbei sterische Umlagerungen von α - in β -Form oder umgekehrt stattfinden, war schon nach den angegebenen Ausbeuten recht wahrscheinlich, wird aber bewiesen durch folgenden, nachträglich ausgeführten Versuch. Eine Mischung von α -Glucose, Benzoylchlorid, Chinolin und Chloroform im früher benutzten Verhältnis blieb, nachdem völlige Lösung eingetreten war, 20 Tage stehen. Sie hatte dann eine reichliche Menge von β -Pentabenzoyl-glucose krystallinisch abgeschieden.

Noch leichter als die Benzoylierung geht die Cinnamoylierung der Zucker mit Zimtsäurechlorid und Chinolin vonstatten. Ich habe auf diese Weise durch Hrn. R. Oetker die Pentacinnamoyl-Derivate der α - und β -Glucose, der Galaktose, Mannose und den Hexacinnamoyl-mannit darstellen lassen. Sie sind alle hübsch krystallisierende Stoffe. Bei dieser Gelegenheit wurden auch die Pentabenzoyl- und Pentacetyl-mannose (Schmp. 114—116°; $[\alpha]_D^{20} = -24.8^\circ$) krystallisiert erhalten. Die genauere Beschreibung der Versuche wird bald erfolgen.

Versuche zur partiellen Acylierung der Zucker und mehrwertigen Alkohole.

Alle bisher besprochenen Acylierungsversuche waren auf die Gewinnung der Endprodukte gerichtet und deshalb mit einem Überschuß

¹⁾ A. 383, 88 [1911].

²⁾ B. 45, 2725 [1912].

von Säurechlorid angestellt. Für eine partielle Handhabung der Reaktion sind auch die experimentellen Bedingungen zu ungünstig; denn der Zucker geht erst beim Schütteln mit der Acylierungsflüssigkeit allmählich in Lösung und ist deshalb anfänglich stets mit einem Überschuß von Chlorid in Berührung.

Durch die anderen Methoden der Acylierung, z. B. durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid oder Benzoylierung nach Baumann, ist es ebenfalls sehr schwer, partiell acylierte Zucker im reinen Zustande zu isolieren. Man wird also für die Gewinnung derartiger Produkte neue Methoden schaffen müssen, und hier liegt der Gedanke nahe, die Hydroxyle des Zuckers teilweise durch andre Gruppen festzulegen, die hinterher wieder leicht abgespalten werden können. Besonders geeignet dafür erscheinen die von mir entdeckten Aceton-Derivate der Zucker und mehrwertigen Alkohole. Ich habe schon vor vielen Jahren einen derartigen Versuch mit dem Aceton-Glycerin¹⁾ angestellt, um durch Benzoylchlorid in alkalischer Lösung ein Monobenzoylderivat zu gewinnen. Leider war das damalige Resultat negativ; denn unter den gewählten Bedingungen wurde der Acetonrest abgespalten und Tribenzoyl-glycerin gebildet. Vielleicht läßt sich bei Ausschluß von Wasser nach den neuen Acylierungsmethoden diese Spaltung vermeiden, und ich bin bereits mit Versuchen in dieser Richtung beschäftigt. Wenn sich auf solche Weise auch die partielle Kupplung der Zucker mit den Phenol-carbonsäuren verwirklichen läßt, ähnlich wie Irwin neuerdings die partielle Methylierung der Glucose gelungen ist, so würde das einen weiteren beachtenswerter Fortschritt in der Synthese von Gerbstoffen bedeuten. Denn wie ich schon zuvor erwähnt habe, gehört wahrscheinlich die Chebulinsäure in diese Klasse teilweise acylierter Zucker, und dasselbe darf man erwarten von manchen andren natürlichen Produkten, die in Wasser leicht löslich sind und sich dadurch von den in der Regel schwer löslichen, völlig acylierten Glucose-Derivaten unterscheiden.

Physiologische und praktische Bedeutung der Gerbstoff-Synthese.

Die Erkenntnis, daß esterartige Verbindungen der Zucker- und Phenol-carbonsäuren eine große Klasse von tannin-ähnlichen Gerbstoffen bilden, ist zweifellos für die Pflanzenphysiologie von Wichtigkeit. Besonders interessant erscheint mir die Tatsache, daß der Zucker

¹⁾ B. 28, 1170 [1895].

von der Pflanze ebenso wie das Glycerin oder die einwertigen Alkohole zur Veresterung von Säuren benutzt wird. Der Organismus duldet freie Säuren im allgemeinen nur an bestimmten Stellen, wie im Magen der Tiere oder in den unreifen Früchten oder in Rinde und Schale, wo sie wahrscheinlich als Abwehrstoffe wirken. Gewöhnlich aber ist er bestrebt, die Säuregruppe zu neutralisieren. Das geschieht manchmal durch Salzbildung, viel häufiger aber durch Amidbildung, wie in den Proteinen, oder durch Esterbildung, wie in den Fetten. Dazu kommt nun jetzt die Veresterung durch Zucker. Da Kohlenhydrate viel verbreiteter sind als Glycerin, so zweifle ich nicht daran, daß man solchen Esterderivaten der Zucker noch öfters im Pflanzen- und vielleicht auch im Tierreich begegnen wird.

Ich denke dabei nicht allein an die Phenol-carbonsäuren, sondern mehr noch an die zahlreichen Oxysäuren der Pflanzen. Daß man ihre Zuckerderivate bisher übersehen hat, würde mich nicht wundern, da sie wahrscheinlich leicht lösliche und leicht verseifbare Körper sind. Es ist schon lange mein Wunsch gewesen, solche Kombinationen synthetisch herzustellen, aber die Methode dafür muß erst noch gefunden werden. Vermutlich werden die von mir und meinem Sohne kürzlich aufgefundenen Carbomethoxyderivate der Oxysäuren dabei eine Rolle spielen¹⁾. Vorläufig muß ich mich damit begnügen, das Interesse der Pflanzenphysiologen auf diese Dinge zu lenken. Vielleicht wird man derartige Ester in süßen Früchten finden, die im rohen Zustande erhebliche Mengen von Glykolsäure und ihren Verwandten enthalten. Ich habe selbst darüber einige Versuche angestellt, bisher allerdings ohne entscheidendes Resultat. Ich hoffe, darüber sowie über die ungleichmäßige Verteilung der Säure in Schale und Fleisch gewisser Früchte, z. B. der Frühpflaumen, später Näheres mitteilen zu können.

Wie überhaupt der Naturforscher, so begegnet auch der synthetische Chemiker nicht selten der Frage, zu welchen praktischen Zwecken die Früchte seiner Arbeit dienen können, und mir ist selbst in einem Kreise von Gelehrten, als ich die künstlichen Gerbstoffe und eine damit hergestellte Tinte vorzeigte, in der alles außer dem Wasser synthetisch bereitet war, die Frage gestellt worden: Ist sie billiger als die gewöhnliche Tinte? Die Antwort war natürlich verneinend, und sie muß ebenso lauten für die synthetischen Gerbstoffe, so weit es sich um Verwendung in der Gerberei handelt; denn hier können nur ganz billige Ersatzstoffe, wie das neuerdings von Stiasny eingeführte Neradol, in Betracht kommen.

¹⁾ B. 46, 2659 [1913].

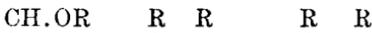
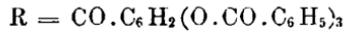
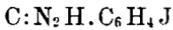
Anders steht aber die Sache, wenn man bedenkt, daß die Gerbstoffe in kleiner Menge einen Bestandteil wichtiger Genußmittel, des Weins, des Tees, Kaffees und zahlreicher süßer Früchte, sind, auf deren Geschmack sie einen nicht zu unterschätzenden Einfluß haben. Wenn dereinst die synthetische Chemie in diese wichtigen Gebiete eindringt, woran ich nicht zweifle, so wird wahrscheinlich auch die Synthese von Gerbstoffen in technischer Beziehung zu Ehren kommen.

Hochmolekulare Stoffe¹⁾.

Unter den zuvor erwähnten Produkten der Gerbstoff-Synthese befinden sich Substanzen von recht hohem Molekulargewicht; denn für die Penta-[tricarbomethoxy-galloyl]-glucose beträgt der Wert schon 1810, und bei der Penta-[pentamethyl-*m*-digalloyl]-glucose steigt er auf 2051; das hat Veranlassung gegeben, die so glatt verlaufene Esterbildung bei den Körpern der Zuckergruppe auf noch kompliziertere Säuren zu übertragen. Anfangs schienen für diesen Zweck die hohen Fettsäuren, wie Stearin-, Behen- und Melissinsäure, besonders geeignet, aber schließlich haben wir doch in den Derivaten der Gallussäure, speziell in ihrer Tribenzoylverbindung, ein noch besseres Material gefunden; sie liefert nämlich ein schön krystallisiertes Chlorid, das sich vollständig reinigen und verhältnismäßig leicht in größerer Menge bereiten läßt. Durch Kombination mit Mannit konnte daraus leicht ein neutraler Ester dargestellt werden, der schon das Molekulargewicht 2967 hat. Aber die Feststellung der Zusammensetzung wird bei solchen Körpern sehr erschwert durch den Umstand, daß die analytischen Differenzen für Kohlenstoff und Wasserstoff nicht mehr groß genug sind, um mit Sicherheit die Anzahl der Acyle zu ermitteln. Aus diesem Grunde sind wir dazu übergegangen, dem Molekül halogenhaltige Gruppen einzuverleiben, um in dem Prozentgehalt an Halogen einen Maßstab für die Molekulargröße des Endprodukts zu haben. Besonders geeignet erwies sich für diesen Zweck das *p*-Jodphenylmaltosazon, welches einerseits noch hübsch krystallisiert und andererseits durch einen hohen Gehalt an Halogen (33%) ausgezeichnet ist. Seine Kupplung mit Tribenzoyl-galloylchlorid hat nun das Hepta-[tribenzoyl-galloyl]-*p*-jodphenylmaltosazon geliefert, das zwar amorph ist, aber sonst sehr schöne Eigenschaften besitzt, und bei der Analyse so scharfe Zahlen gab, daß wir kein Bedenken trugen, es als chemisches Individuum zu proklamieren. Seine Struktur folgt aus der

¹⁾ E. Fischer u. K. Freudenberg, B. 46, 1116 [1913].

Synthese und entspricht folgender Formel, in welcher R das Radikal der Tribenzoyl-gallussäure bedeutet.



Hepta-[tribenzoyl-galloyl]-*p*-jodphenylmaltosazon, $\text{C}_{220}\text{H}_{142}\text{O}_{38}\text{N}_4\text{J}_2$ (M.-G. 4021).

Unsicher ist in der Formel nur die Struktur des Maltose-Gerüsts, d. h. die Verknüpfung der beiden Traubenzucker-Reste, eine Frage, die aber im vorliegenden Falle keine Bedeutung hat. Das Molekulargewicht beträgt 4021. Der Körper steht mit dieser Zahl sicherlich an der Spitze aller organischen Substanzen von bekannter Struktur und ist zudem durch totale Synthese zugänglich.

Wir haben endlich durch Gefrierpunktbestimmung in Bromoform-Lösung nachweisen können, daß er ebenso wie einige ihm ziemlich nahe stehende Stoffe, z. B. der Hexa-[tribenzoyl-galloyl]-mannit, noch in befriedigender Weise den Raoult'schen Gesetzen gehorcht. Das Hepta-[tribenzoyl-galloyl]-*p*-jodphenylmaltosazon übertrifft das höchste Produkt der Polypeptid-Synthese, das *l*-Leucyl-triglycyl-*l*-leucyl-triglycyl-*l*-leucyl-octaglycyl-glycin, im Molekulargewicht um mehr als das 3-fache, und ich glaube, daß es auch den meisten natürlichen Proteinen überlegen ist. Allerdings hat man für das Oxyhämoglobin, das bekanntlich hübsch kristallisiert, aus dem Eisengehalt ein Molekulargewicht bis zu 16000 abgeleitet, aber gegen solche Berechnungen läßt sich immer der Einwand machen, daß die Existenz von Kristallen allein keineswegs die chemische Individualität garantiert, sondern daß es sich auch um isomorphe Mischungen handeln kann, wie sie uns das Mineralreich in den Silicaten so mannigfach darbietet. Solche Bedenken fallen weg bei den synthetischen Produkten, deren Bildung durch Analogie-reaktionen kontrolliert werden kann.

Die Molekularphysik wird deshalb gut tun, bei dem Studium hochmolekularer Stoffe sich an die synthetischen Produkte bekannter Struktur zu halten. Ich werde darum die Versuche zum Aufbau von Riesenmolekülen mit Hilfe des geschilderten Verfahrens fortsetzen.

Sicherlich gewährt es auch noch in anderer Beziehung einen großen Reiz, die Leistungsfähigkeit unserer Methoden zu prüfen. Bekanntlich ist die moderne Physik bemüht, die Materie in immer kleinere Stücke

zu zersplittern. Über die Atome ist man längst hinaus, und wie lange die Elektronen für uns die kleinsten Massenteilchen sein werden, läßt sich nicht absehen. Demgegenüber scheint mir die organische Synthese berufen zu sein, das Gegenteil zu leisten, d. h. immer größere Massen in dem Molekül anzuhäufen, um zu sehen, wie weit die Kompression der Materie im Sinne unserer heutigen Vorstellungen gehen kann¹⁾.

Ich hoffe, daß die bisherigen Resultate auch nach dieser Richtung hin eine wirksame Anregung geben werden.

425. Geoffrey Martin: Wasserstoff entwickelnde organische Siliciumverbindungen aus Siliciumhexachlorid und Methylmagnesiumbromid oder -jodid.

(Eingegangen am 22. September 1913.)

Vor kurzem²⁾ habe ich die Bildung einer Substanz von der annähernden Zusammensetzung $\text{CH}_3 \cdot \text{Si}_6 \text{O}_{13} \text{H}_9$ beschrieben, welche beim Lösen in Kalilauge pro Gramm ihres Gewichts ungefähr 169 ccm Wasserstoff entwickelte. Die im Folgenden etwas eingehender geschilderten Versuche zeigen nun, daß sich durch Änderung der experimentellen Bedingungen ähnliche, jedoch höher methylierte Substanzen gewinnen lassen. So wird z. B. ein Körper von der annähernden Zusammensetzung $(\text{CH}_3)_2 \text{Si}_6 \text{O}_{12} \text{H}_6$ gewonnen, wenn man entweder 1 oder 2 Mol. Methylmagnesiumbromid mit 1 Mol. Siliciumhexachlorid oder aber 1 Mol. Methylmagnesiumjodid mit 1 Mol. $\text{Si}_2 \text{Cl}_6$ zur Umsetzung bringt. Der so erhaltene Stoff entwickelte pro Gramm mit verdünnter Kalilauge 102—118 ccm Wasserstoff. Wurden die Versuchsbedingungen in der weiter unten beschriebenen Weise noch weiter verändert, so ergaben sich Substanzen von der annähernden Zusammensetzung $(\text{CH}_3)_4 \text{Si}_6 \text{O}_{12} \text{H}_2$, $(\text{CH}_3)_5 \text{Si}_6 \text{O}_{11} \text{H}$ und $(\text{CH}_3)_8 \text{Si}_6 \text{O}_7 \text{H}_2$. Wie sich zeigen ließ, ist die von verdünnter Kalilauge entwickelte Menge Wasserstoff anscheinend um so kleiner, je größer die Zahl der im Molekül solcher Verbindungen vorhandenen Methylgruppen ist.

Im Laufe dieser Versuche wurde auch das im Vorjahre von Bygden³⁾ beschriebene Hexamethyl-silicoäthan, $\text{Si}_2(\text{CH}_3)_6$, erhalten und hinsichtlich seiner chemischen Eigenschaften untersucht. Diese Sub-

¹⁾ Vergl. H. Crompton, P. Ch. S. 28, 193 [1912].

²⁾ B. 46, 2442 [1913]. ³⁾ B. 45, 709 [1912].