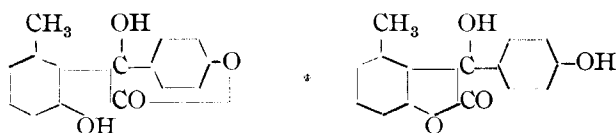


22. Yasuhiko Asahina und Juntaro Asano: Über die Konstitution von Hydrangenol und Phyllodulcin.

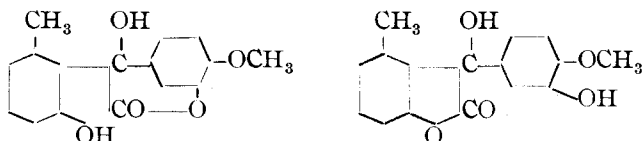
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 5. Dezember 1928.)

Im Jahre 1909 hat der eine von uns¹⁾ aus den Blüten der Garten-Hortensie, *Hydrangea opuloides*, Steud. var. *Otakusa*, Maxim., eine phenol-artige Substanz, das Hydrangenol, $C_{15}H_{12}O_4$, isoliert. Später haben Asahina und Miyake²⁾ gezeigt, daß das Hydrangenol ein Lacton mit zwei Hydroxylen ist und durch Erhitzen mit Alkali und darauffolgendes Ansäuern in ein Isomeres, das Iso-hydrangenol, übergeführt wird. Offenbar handelt es sich um eine Umlactonisierung. Bei der Kalischmelze erhielten sie aus dem Lacton 3-Oxy-*o*-toluylsäure und *p*-Oxy-benzoesäure. Gleichzeitig haben Asahina und Ueno³⁾ die spezifischen, süß schmeckenden Bestandteile von Amatscha-Blättern, *Hydrangea opuloides*, Steud. var. *Thunbergii*, Makino, das Phyllodulcin und Iso-phyllodulcin, $C_{16}H_{14}O_5$, näher untersucht. Im Gegensatz zum optisch inaktiven Hydrangenol sind diese aktiv und stellen Lactone mit zwei Hydroxylen und einem Methoxyl dar. Durch Einwirkung von Alkali lassen sich das Phyllodulcin, wie auch das Iso-phyllodulcin in das *rac.* Iso-phyllodulcin überführen. Bei der Kalischmelze ergaben diese Lactone 3-Oxy-*o*-toluylsäure und Protocatechusäure. Da weder Phyllodulcin noch Iso-phyllodulcin mit Eisenchlorid eine Farbenreaktion wie die Ortho-dioxyverbindungen zeigten, so vermuteten wir ein Hydroxyl in dem methylierten Kern, der bei der Kalischmelze Protocatechusäure liefert; später hat Maniwiwa⁴⁾ die *para*-Stellung des Methoxyls im Phyllodulcin experimentell nachgewiesen. Gestützt auf die Tatsache, daß diese Pflanzenstoffe in zwei systematisch nahe verwandten Pflanzen vorkommen und fast übereinstimmende chemische Eigenschaften aufweisen, glaubten die genannten Verfasser, daß die Hydrangenole und Phyllodulcine auf demselben Skelett aufgebaut seien, und schlugen die folgenden Konstitutionsformeln vor:



Hydrangenol und Iso-hydrangenol.



Phyllodulcin und Iso-phyllodulcin.

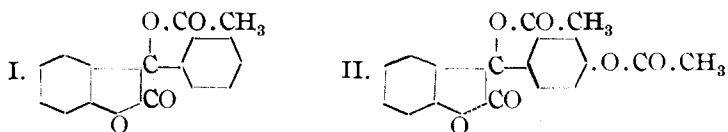
¹⁾ Y. Asahina, Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 330, August 1909.

²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 408, 1916; Chem. Abstracts **1916**, 1523.

³⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 408, 1916; Chem. Abstracts **1916**, 1524.

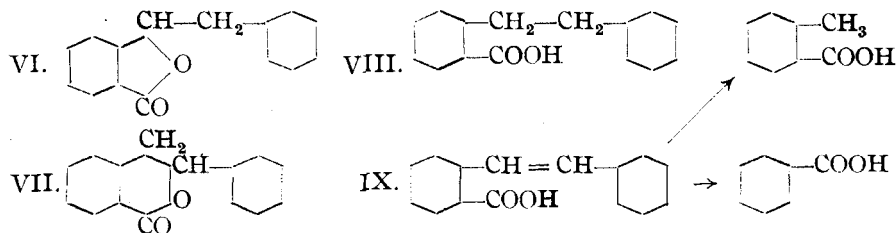
⁴⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 507, 1924; C. **1924**, II 1197.

Um dies festzustellen, haben wir versucht, irgendeine ähnlich konstruierte Verbindung darzustellen und die Eigenschaften derselben mit denen des Hydrangenols und des Phyllodulcins zu vergleichen. Dazu wurde 2-Methoxy-benzil⁵⁾ mittelst Bromwasserstoffsäure entmethyliert. Durch Einwirkung von Alkali lagert sich das so erhaltene 2-Oxy-benzil leicht in 2-Oxy-benzilsäure um. Die letztere, eine amorphe Masse, geht durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid in 2-Oxy-benzilsäure-lacton-acetat (I) über, welches krystallisiert erhalten wurde. Noch leichter läßt sich die Verbindung I darstellen, wenn man 2-Oxy-diphenyl-essigsäure-lacton⁶⁾ mit Brom und Kaliumacetat behandelt. Sowohl die amorphe 2-Oxy-benzilsäure als auch das krystallinische Lacton-acetat derselben zeigen eine tief violette Farbenreaktion mit konz. Schwefelsäure, während die in Frage stehenden Naturprodukte sich darin farblos lösen. In gleicher Weise haben wir aus 2,4'-Dimethoxy-benzil⁵⁾ die 2,4'-Dioxy-benzilsäure und ihr Lacton-diacetat (II), welches wohl als Nor-hydrangenol-diacetat angesprochen werden darf, dargestellt. Die beiden letzteren zeigten wieder die charakteristische Benzilsäure-Reaktion mit Schwefelsäure.



nun den Monomethyläther der Desoxy-phyllodulcinsäure mit Kaliumpermanganat, so erhält man 3,4-Dimethoxy-hydrozimtsäure in guter Ausbeute. Man kann also dem Monomethyläther der Desoxy-phyllodulcinsäure die Strukturformel III, dem Phyllodulcin und Iso-phyllodulcin die Formeln IV und V zuerteilen.

Gabriel⁸⁾ hatte Benzyl-phthalid, noch besser Benzal-phthalid, mit Jodwasserstoff und Phosphor zur α,β -Diphenyl-äthan-*o*-carbonsäure reduziert. Da nun das Benzyl-phthalid (VI), wie auch das 3-Phenyl-hydro-isocumarin (VII)⁹⁾, wie wir gefunden haben, beim Reduzieren mit Natriumamalgam in saurer Lösung, wenn auch viel schwieriger, ebenfalls in α,β -Diphenyl-äthan-*o*-carbonsäure (VIII) übergehen und beim Erhitzen mit Alkali unter Zwischenbildung von Stilben-*o*-carbonsäure (IX) glatt in *o*-Toluylsäure und Benzoesäure gespalten werden, so ist es leicht verständlich, daß das Iso-phyllodulcin, dem die Strukturformel V zukommt, bei der Kalischmelze 3-Oxy-*o*-toluylsäure und Protocatechusäure liefert.



Hierdurch wurde zum erstenmal gezeigt, daß Benzyl-phthalid- resp. 3-Phenyl-hydro-isocumarin-Derivate auch in der Natur vorkommen. Ferner kann man nunmehr mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß die Hydrangenole wohl Desmethoxy-phyllodulcine sein werden. Wir beabsichtigen, hierüber bald Näheres zu berichten.

Beschreibung der Versuche.

2-Oxy-benzil.

Ein Gemisch von 8 g 2-Methoxy-benzil¹⁰⁾, 110 ccm Eisessig und 80 ccm Bromwasserstoffsäure (48-proz.) wurde im Kohlensäure-Strom 20 Stdn. auf 140–150° erhitzt. Das Produkt wurde dann in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge geschüttelt und die letztere dann angesäuert, wobei sich ein gelbbraunes, bald krystallinisch erstarrendes Harz abschied. Beim Umkrystallisieren aus Ligroin bildete es gelbliche Blättchen vom Schmp. 74°. Ausbeute 4.2 g. Sie sind leicht in Alkohol, Äther und Benzol löslich. In Soda-lösung sind sie etwas, in Alkalilauge leicht mit gelber Farbe löslich. Eine alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid rotviolett. Sie schmecken etwas süßlich und gleichzeitig kratzend.

0.0642 g Sbst.: 0.1742 g CO₂, 0.0272 g H₂O. — 0.0628 g Sbst.: 0.1705 g CO₂, 0.0256 g H₂O.

C₁₄H₁₀O₃. Ber. C 74.3, H 4.4. Gef. C 74.00, 74.04, H 4.74, 4.56.

⁸⁾ B. 18, 2444 [1885].

⁹⁾ Leupold, B. 34, 2829 [1901].

¹⁰⁾ C. 1923, III 434.

2-Oxy-benzilsäure-lacton-acetat.

0.8 g 2-Oxy-benzil wurden in 15 ccm Alkohol gelöst, mit 50 ccm 20-proz. Barytwasser versetzt und unter Umschütteln 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich die anfangs gelbe Lösung fast vollständig entfärbte. Das Produkt wurde dann angesäuert und mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen der Äther-Lösung hinterbleibt ein sirupöser Rückstand der in Soda leicht löslich ist und sich mit konz. Schwefelsäure tief violett färbt. Es gelang uns nicht, ihn krystallinisch zu erhalten. Erhitzt man aber 0.3 g dieser Substanz mit 0.6 g Natriumacetat und 3 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. auf 140°, so erhält man ein aus Ligroin in farblosen Prismen krystallisierendes Produkt vom Schmp. 115°. Letzteres ist in Soda und kalter Lauge nicht mehr löslich, löst sich aber in konz. Schwefelsäure mit tief violetter Färbung.

0.0666 g Sbst.: 0.1750 g CO₂, 0.0264 g H₂O.

C₁₆H₁₂O₄. Ber. C 71.62, H 4.51. Gef. C 71.66, H 4.44.

Noch einfacher erhält man dieselbe Substanz, wenn man 2 g 2-Oxy-diphenyl-essigsäure-lacton¹¹⁾ in 50 ccm Eisessig löst und unter Umschütteln abwechselnd mit Brom (gelöst in Eisessig) und entwässertem Kaliumacetat versetzt, bis die braune Farbe des Broms nicht mehr verschwindet; hierzu sind etwa 1.8 g Brom erforderlich. Das Produkt wurde noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und dann in Wasser gegossen. Die ausgeschiedene, klebrige Substanz verwandelt sich beim Umkrystallisieren aus Ligroin und dann aus Alkohol in farblose Blättchen vom Schmp. 115° und erwies sich als identisch mit der oben erhaltenen.

2.4'-Dioxy-benzil.

Ein Gemisch von 10 g 2.4'-Dimethoxy-benzil¹²⁾, 120 ccm Eisessig und 60 ccm Bromwasserstoffsäure (48-proz.) wurde im Kohlensäure-Strom im Ölbad 7 Stdn. zu gelindem Sieden erhitzt. Man verdünnt das Produkt mit 400 ccm Wasser, läßt über Nacht stehen und filtriert vom abgeschiedenen Niederschlag (A) ab. Das Filtrat wird mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung verdampft. Den Rückstand nimmt man in 30 ccm Eisessig auf, verdünnt mit 300 ccm Wasser und läßt stehen, wobei ein zweiter Niederschlag (B) ausfällt. Das Filtrat von diesem wurde mit Soda bis zur nur noch schwach sauren Reaktion neutralisiert und dann ausgeäthert. Beim Verdampfen der Äther-Lösung hinterblieb ein sirupöser Rückstand, welcher beim Umkrystallisieren aus Benzol gelbliche Prismen vom Schmp. 164° lieferte. Ausbeute 0.3 g. Die Niederschläge A und B wurden mit einer neuen Portion von 2.4'-Dimethoxy-benzil vermischt und wie oben weiterbehandelt. Das 2.4'-Dioxy-benzil (Schmp. 164°) schmeckt schwach süß und ist in Soda löslich; es wird durch konz. Schwefelsäure tief blutrot und durch Eisenchlorid in Alkohol rotviolett gefärbt.

0.0618 g Sbst.: 0.1573 g CO₂, 0.0242 g H₂O.

C₁₄H₁₀O₄. Ber. C 69.39, H 4.17. Gef. C 69.42, H 4.38.

2.4'-Dioxy-benzilsäure.

0.1 g 2.4'-Dioxy-benzil wurde in 1 ccm verd. Natronlauge unter Zusatz von 2 g festem Ätznatron auf dem Wasserbade kurze Zeit erwärmt.

¹¹⁾ B. 28, 989 [1895], 30, 124 [1897].

¹²⁾ Asahina und Terasaka, l. c.

Sobald die anfangs gelbe Lösung entfärbt war, wurde sie mit 20 ccm Wasser verdünnt, angesäuert und ausgeäthert. Beim Verdampfen der Äther-Lösung wurde ein farbloser Sirup erhalten, der in den meisten Lösungsmitteln leicht löslich war. Daß es sich hier um 2.4'-Dioxy-benzilsäure handelt, wurde daran erkannt, daß sich das Produkt mit konz. Schwefelsäure tief violett färbte und beim Methylieren mit Dimethylsulfat die schon bekannte 2.4'-Dimethoxy-benzilsäure¹²⁾ vom Schmp. 162° lieferte.

2.4'-Dioxy-benzilsäure-lacton-diacetat.

0.1 g 2.4'-Dioxy-benzilsäure wurde mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid einige Zeit gekocht und dann in Wasser eingegossen. Das dabei abgeschiedene, krystallinische Produkt wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Es bildete dann farblose Blättchen vom Schmp. 215°, die sich mit konz. Schwefelsäure tief violett färbten.

0.0368 g Subst.: 0.0893 g CO₂, 0.0154 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₈ (M.-G. 326). Ber. C 66.24, H 4.33. Gef. C 66.18, H 4.68.

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast: 0.0107 g Subst. in 0.1032 g Campher: Depression 11°. M.-G. Gef. 351.

Iso-phyllodulcin-monomethyläther.

Zu einem Gemisch von 6 g Iso-phyllodulcin und 4 g Dimethylsulfat in 60 ccm Methylalkohol fügt man unter Umrühren 1.8 g Atzkali, gelöst in 15 ccm Methylalkohol, hinzu und läßt bei Zimmer-Temperatur stehen. Nach etwa 12 Stdn. verdünnt man mit Wasser, säuert an und krystallisiert den ausgeschiedenen Niederschlag aus Alkohol um. Diese Substanz bildet farblose Krystalle vom Schmp. 115° und wird durch Eisenchlorid in Alkohol tief violett gefärbt.

0.0604 g Subst.: 0.1510 g CO₂, 0.0305 g H₂O. — 0.1532 g Subst.: 0.2340 g AgJ.

C₁₈H₁₀O₃(OCH₃)₂. Ber. C 67.98, H 5.37, CH₃O 20.68. Gef. C 68.18, H 5.65, CH₃O 20.16.

Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid geht das Produkt in das Monoacetyl-derivat (Nadeln aus Alkohol, Schmp. 141°) über.

0.0614 g Subst.: 0.1494 g CO₂, 0.0295 g H₂O.

C₁₈H₁₈O₆. Ber. C 66.65, H 5.30. Gef. C 66.36, H 5.38.

Oxydiert man den Monomethyläther des Iso-phyllodulcins mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, so erhält man eine Säure vom Schmp. 179°, die in der Mischprobe mit Veratrumsäure keine Depression des Schmelzpunktes zeigt.

Desoxy-phyllodulcinsäure.

Wir verbesserten die Methode von Asahina und Ueno in der Weise, daß wir 1 g Iso-phyllodulcin in 30 ccm 80-proz. Weingeist lösten, 25 g Natrium-amalgam (4% Na) hinzusetzten und auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzten, wobei die Lösung durch Zutropfen von Salzsäure stets sauer erhalten wurde. Sobald die gelblich gefärbte Lösung dauernd farblos geworden ist, dampft man den Alkohol ab, löst den Rückstand in 100 ccm Wasser, säuert mit Salzsäure stark an und äthert aus. Krystallisiert man nun den Äther-Rückstand aus Petroläther um, so erhält man hellgelbe Nadeln (Schmp. 158°), die alle Eigenschaften der Desoxy-phyllodulcinsäure zeigen. Ausbeute 0.45 g.

Monomethyläther der Desoxy-phyllodulcinsäure.

0.7 g Desoxy-phyllodulcinsäure wurden in 5 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0.3 g Dimethylsulfat und 0.3 g Ätzkali, gelöst in 3 ccm Methylalkohol, versetzt. Nach 12-stdg. Stehen wurde der Alkohol verdampft und der Rückstand angesäuert. Das dabei ausgeschiedene Produkt bildet beim Umkrystallisieren aus Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 133°, ist leicht löslich in Sodalösung und färbt sich mit Eisenchlorid in Alkohol violett.

0.0583 g Sbst.: 0.1444 g CO₂, 0.0139 g H₂O.

C₁₇H₁₈O₅. Ber. C 67.53, H 6.01. Gef. C 67.55, H 6.12.

Dieselbe Substanz wird auch durch Reduzieren von Iso-phyllodulcin-monomethyläther erhalten.

Oxydation der Monomethyläther-desoxy-phyllodulcinsäure.

0.9 g Substanz wurden in wenig Kalilauge gelöst, mit 3 g Kaliumpermanganat (10 Atome O), gelöst in 10 ccm Wasser, tropfenweise versetzt und auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Die vom Manganschläm abfiltrierte Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert. Die in Äther aufgenommene Substanz bildet beim Umkrystallisieren, zunächst aus Ligroin und dann aus Wasser, schwach gelblich gefärbte Krystalle, die wasserhaltig sind und erst nach dem Trocknen einen konstanten Schmelzpunkt von 96 bis 97° zeigen. Sie sind leicht löslich in Alkohol, Äther und heißem Wasser.

0.0420 g Sbst. (wasser-frei): 0.0965 g CO₂, 0.0260 g H₂O.

C₁₁H₁₄O₄ (210). Ber. C 62.88, H 6.71. Gef. C 62.66, H 6.93.

0.0527 g Sbst. neutralisierten 12.75 ccm *n*/₅₉-Kalilauge. Mol.-Gew. Gef. 206.7.

Eine Mischprobe mit der synthetisch dargestellten 3,4-Dimethoxyhydrozimtsäure schmolz ebenfalls bei 96–97°.

Reduktion von Benzyl-phthalid und 3-Phenyl-hydro-isocumarin.

Zu einer siedenden Lösung von 1 g Benzyl-phthalid in 30 ccm 80-proz. Alkohol wurden 30 g Natrium-amalgam (3% Na) und Salzsäure in kleinen Portionen abwechselnd hinzugefügt, so daß die Lösung immer sauer reagierte. Nach etwa 3-stdg. Digerieren wurde der Alkohol verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Sodalösung geschüttelt. Die letztere wurde dann angesäuert und die milchig getrübbte Lösung mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers blieb eine kleine Menge krystallinischer Substanz zurück, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 131° schmolz; eine Mischprobe mit der nach Gabriel dargestellten α,β-Diphenyl-äthan-*o*-carbonsäure schmolz ebenfalls bei 131°.

0.9 g 3-Phenyl-hydro-isocumarin (β-Toluylenhydrat-*o*-carbonsäure-lacton) lieferten bei der gleichen Operation ca. 0.2 g Diphenyl-äthan-*o*-carbonsäure.

Einwirkung von Alkali auf α-Stilben-hydrat-*o*-carbonsäure.

5 g der Säure¹³⁾ und 5 g Ätzkali wurden in Alkohol gelöst und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde dann im Ölbade 5 Stdn. auf

¹³⁾ B. 11, 1021 [1878], 18, 3480 [1885].

220–230° erhitzt und nach dem Erkalten in 500 ccm Wasser gelöst. Beim Ansäuern schied sich die Stilben-*o*-carbonsäure (Schmp. 158–160°) aus. Extrahierte man nun das Filtrat mit Äther und verdampfte den Äther, so erhielt man eine farblose, krystallinische Masse, die unscharf gegen 80° schmolz. Man kochte sie unter Zusatz von Calciumcarbonat mit Wasser und engte das Filtrat ein. Die aus dem zuerst ausgeschiedenen Calciumsalz in Freiheit gesetzte Säure erwies sich als identisch mit Benzoessäure. Die aus dem leichtest löslichen Calciumsalz gewonnene Säure schmolz bei 103°, und eine Mischprobe mit reiner *o*-Toluylsäure zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Erhitzt man Stilben-*o*-carbonsäure mit Alkali genau so wie oben, so erhält man ein Säure-Gemisch, welches über die Calciumsalze ebenfalls in Benzoesäure und *o*-Toluylsäure getrennt werden kann.

Einwirkung von Alkali auf 3-Phenyl-hydro-isocumarin.

Man löst 1 g 3-Phenyl-hydro-isocumarin und 1 g Ätzkali in Alkohol und verdampft zur Trockne; hierauf erhitzt man den Rückstand 1 Stde. auf 210–220° und löst ihn dann in Wasser. Beim Ansäuern schied sich aus dieser Lösung eine weiße, krystallinische Substanz aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, ebenso wie eine Mischprobe mit Stilben-*o*-carbonsäure, bei 158–160° schmolz.

23. D. Holde, W. Bleyberg und I. Rabinowitsch: Über die sog. Arachinsäure und andere hochmolekulare Säuren des Erdnußöls¹⁾.

[Aus d. Techn.-chem. Institut d. Techn. Hochschule, Berlin.]

(Eingegangen am 8. Dezember 1928.)

Die von Gößmann²⁾ im Jahre 1854 aus Erdnußöl abgeschiedene, von ihm als normale Eikosansäure, $C_{20}H_{40}O_2$, angesprochene Arachinsäure vom Schmp. 74.5–75° soll nach Ehrenstein und Stuewer³⁾ nicht *n*-Eikosansäure, sondern Iso-behensäure, $C_{22}H_{44}O_2$, vom Schmp. 74.5° darstellen, während bekanntlich der Schmelzpunkt der normalen Behensäure wesentlich höher – und zwar schwankend zwischen 78° und 84° – angegeben wird⁴⁾. W. D. Cohen⁵⁾ lehnt dagegen das Vorkommen einer Säure $C_{22}H_{44}O_2$ im Erdnußöl ab und spricht die sog. „rohe Arachinsäure“ des Erdnußöles auf Grund seiner mittels Hochvakuum-Destillation bei 0.001 mm Druck ausgeführten Untersuchungen als ein Gemisch einer *n*-Eikosansäure, $C_{20}H_{40}O_2$, vom Schmp. 74.5–75° und Ignocerinsäure, $C_{24}H_{48}O_2$, vom Schmp. 80.5° an, einer Säure, welche schon früher von Kreiling⁶⁾ aus Erdnußöl abgeschieden und von Meyer, Brod und Soyka⁷⁾ mit Rücksicht

¹⁾ Auszug aus der Dissertation von I. Rabinowitsch, Universität Berlin, 1927.

²⁾ A. 89, 1 [1854]; Kreiling, B. 21, 880 [1888].

³⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 105, 199 [1923].

⁴⁾ Beilstein, 4. Aufl., 2, 391; Piper, Malkin und Austin, Journ. chem. Soc. London 130, 2310 [1926].

⁵⁾ Proceed. Section of Science, Kgl. Akad. Wiss. Amsterdam 28, 630 [1925].

⁶⁾ l. c. ⁷⁾ Monatsh. Chem. 34, 1124 [1913].