

wurde nun mit Vanillylamin gekuppelt. Eine Erschwerung für diese Umsetzung ist der Umstand, daß diese Base in den meisten Lösungsmitteln, welche für diese Reaktion geeignet sind, zu wenig löslich ist. Schließlich wurde im Nitro-benzol eine hierfür geeignete Flüssigkeit gefunden. 0.3 g wasser-freies Vanillylamin wurden in 10 ccm trocknem Nitro-benzol unter Erwärmen völlig gelöst, rasch auf etwa Handwärme abgekühlt, das Säure-chlorid eingetragen und mit absol. Äther nachgespült. Nach $\frac{1}{4}$ -stdg. Stehen wurde mit Äther verdünnt und durch Ausschütteln mit 3-proz. wäßriger Salzsäure das unveränderte Vanillylamin entfernt. Nun wurde das entstandene, im Äther-Nitro-benzol-Gemisch befindliche Capsaicin durch Behandeln mit verd. Kalilauge unter Phenolat-Bildung in die wäßrige Lösung überführt. Das Ausschütteln mit den ersten Portionen Kalilauge muß vorsichtig gemacht werden, da sonst schwer trennbare Emulsionen entstehen. Es wurde solange mit Kalilauge ausgezogen, bis ein gesonderter Extrakt beim Versetzen mit Salzsäure keine Trübung mehr gab. Nun wurden die gesamten alkalischen Auszüge klar filtriert, mit Salzsäure angesäuert und dann mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 0.01 mm und 210–220° Luftbad ging nach einem geringen Vorlauf von Nitro-benzol das synthetische Capsaicin als farblose, zunächst amorphe Verbindung in einer Ausbeute von 0.14 g über. Durch Einlegen in wenig niedrig siedendem Petroläther und Kratzen trat bald Krystallisieren ein, und nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank war alles erstarrt. Die Verbindung schmolz bei 50–55° und war daher schon ziemlich rein. Umlösen aus niedrigsiedendem Petroläther gab schließlich Krystalle, die bei 64–65° schmolzen und im Gemisch mit natürlichem Capsaicin von demselben Schmelzpunkt keine Schmelzpunkts-Depression zeigten.

4.280 mg Sbst.: 11.055 mg CO₂, 3.535 mg H₂O (Pregl). — 2.905 mg Sbst.: 7.555 mg CO₂, 2.425 mg H₂O (Pregl). — 3.895 mg Sbst.: 3.010 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — 5.110 mg Sbst.: 0.194 ccm N (22°, 739 mm) (Pregl).

C₁₈H₂₂O₃N. Ber. C 70.77, H 8.92, CH₂O 10.17, N 4.59.
Gef. .. 70.45, 70.93, .. 9.24, 9.34, .. 10.21, .. 4.27.

107. Ernst Späth und Edgar Lederer: Synthesen des Iso-flavons Pseudo-baptigenin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 8. Februar 1930.)

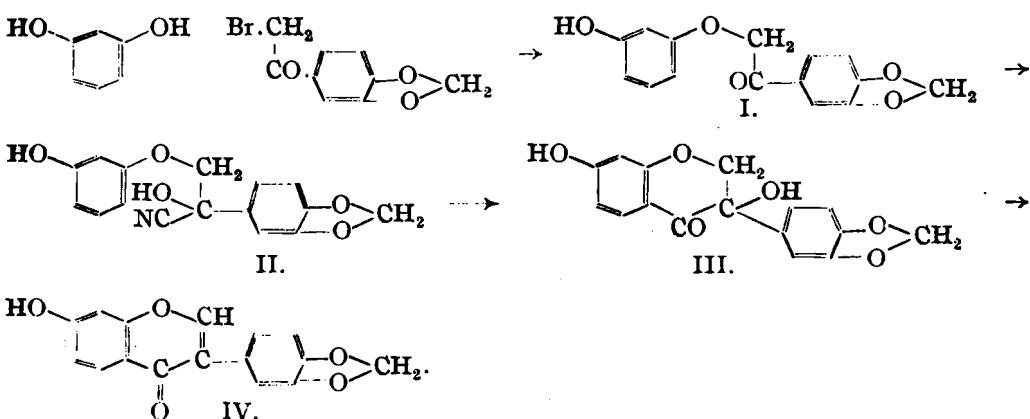
Die einzigen, im Pflanzenreich aufgefundenen Vertreter der Iso-flavone waren bis vor kurzem das Prunetin¹⁾ und das Irigenin²⁾. Nun haben letzthin E. Späth und O. Schmidt³⁾ mittels Abbau-Reaktionen zeigen können, daß dem Pseudo-baptigenin, welches das Aglucon des Glucosids Pseudo-baptisin vorstellt, die Formel IV zukommt, daß es demnach gleichfalls in die in der Natur selten vorkommende Gruppe der Iso-flavone einzuriehen ist. Wir waren bemüht, die für diese Verbindung angenommene Konstitution durch Synthese zu bekräftigen, und kamen schließlich auf zwei Wegen zum Ziele.

¹⁾ Pharm. Journ. [4] 81, 604 [1910].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1928, 1022.

³⁾ Monatsh. Chem. 53/54, 454 [1929].

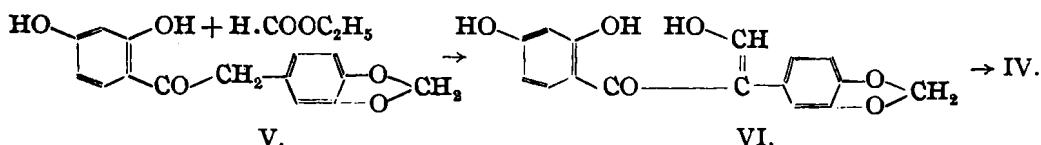
Synthesen von Iso-flavonen, welche in der Stellung 2 nicht substituiert sind, waren bisher nur schwierig durchführbar. Kürzlich aber hat Robinson einen sehr brauchbaren Weg angegeben, diese Klasse von Verbindungen aufzubauen. Er kondensierte ω -Brom-acetophenon mit Resorcin-monomethyläther, bildete das Cyanhydrin des entstandenen Ketons und gelangte dann durch eine Art innerer Hoesch-Synthese nach Abspaltung von Wasser zum gewünschten Iso-flavon. In ähnlicher Weise verfahren wir bei der Synthese des Pseudo-baptigenins, die über die folgenden Zwischenstufen verlief:



Zunächst kondensierten wir Resorcin mit ω -Brom-acetopiperon in ziemlich glatter Reaktion zum Keton I. Das diesem Keton entsprechende Oxy-nitril II konnte nicht rein dargestellt werden, weil wahrscheinlich durch den Einfluß des Methylen-dioxy-Restes die Addition von Blausäure an die Ketogruppe gehemmt wird. Immerhin machte die Untersuchung des aus dem Keton und Blausäure erhaltenen Reaktionsproduktes wahrscheinlich, daß das Cyanhydrin in untergeordneter Menge gebildet worden war. Wir verzichteten auf die Isolierung des Cyanhydrins und unterzogen das Rohprodukt der Kondensation nach Hoesch. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei zunächst das unveränderte Keton I überging und dann die Verbindung IV sublimierte. Dieser Stoff erwies sich als identisch mit dem durch Hydrolyse des Pseudo-baptisins erhaltenen Pseudo-baptigenin. Beide Verbindungen und auch das Gemisch schmolzen bei 296–298°. Die Abspaltung von Wasser aus der Verbindung III, die Robinson bei seinen Untersuchungen mit konz. Schwefelsäure durchführte, bewerkstelligten wir durch Hochvakuum-Sublimation, weil zu befürchten war, daß durch die Einwirkung der Schwefelsäure Aufspaltung der Methylen-dioxy-Gruppe eintreten werde.

Dieselbe Reaktionsfolge wendeten wir auf das Kondensationsprodukt von ω -Brom-acetopiperon und Resorcin-monomethyläther an und erhielten den Monomethyläther des Pseudo-baptigenins. Einwirkung von Diazo-methan auf Pseudo-baptigenin, das aus natürlichem Pseudo-baptisin erhalten worden war, gab eine Verbindung, die mit dem synthetischen Methyläther identisch war.

Ferner haben wir eine neue Synthese von Iso-flavonen ausgearbeitet, die durch das folgende Reaktionsschema erläutert wird:



Bereits Robinson hat versucht, auf diesem Wege Iso-flavone zu erhalten, scheint aber zu keinem befriedigenden Ergebnis gekommen zu sein. Als Ausgangsmaterial für unsere Synthese verwendeten wir das Pseudo-baptigenetin (V), das durch alkalische Spaltung des Pseudo-baptigenins entsteht und als [2,4-Dioxy-phenyl]-[3',4'-methylendioxy-benzyl]-keton aufzufassen ist. Diese Verbindung haben Späth und Schmidt aus Resorcin und 3,4-[Methylen-dioxy]-benzylcyanid mittels des von Hoesch angegebenen Verfahrens synthetisch dargestellt. Bei der Kondensation von Nitrilen mit Resorcin tritt erfahrungsgemäß die Ketogruppe stets in *o*-Stellung zu der einen Hydroxylgruppe ein. Man durfte daher annehmen, daß auch bei der Synthese des Pseudo-baptigenetins die Reaktion im gleichen Sinne verlaufen und daher die Formel V diese Verbindung darstellen werde. Zur Sicherheit haben wir noch einen direkten Beweis für diese Annahme erbracht. Zu diesem Zwecke haben wir die Methylen-dioxy-Gruppe des Dimethyläthers des Pseudo-baptigenetins nach Späth und Quietensky⁴⁾ durch Phloroglucin und Schwefelsäure aufgespalten und das erhaltene Reaktionsprodukt in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Hierbei entstand die 2,4-Dimethoxy-benzoësäure, die wir mit der bereits bekannten Verbindung der gleichen Konstitution identifizierten. Damit ist die in der früheren Arbeit angenommene Konstitution des Pseudo-baptigenetins sichergestellt.

Erhitzt man synthetisches Pseudo-baptigenetin mit Ameisensäure-ester und metallischem Natrium, erwärmt den nach dem Vertreiben des überschüssigen Esters erhaltenen Rückstand, der jedenfalls das Natriumsalz der Verbindung VI enthält, mit einem Gemisch von Alkohol und rauchender Salzsäure, und sublimiert das Reaktionsprodukt im Hochvakuum, so gewinnt man neben unverändertem Ausgangsketon das höher übergehende Pseudo-baptigenin, das durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt leicht identifiziert werden konnte. Dieser Weg scheint auch deshalb von Interesse zu sein, weil vielleicht die Pflanze das Pseudo-baptigenin in ähnlicher Weise aufbaut.

Ganz analog erhielten wir aus dem Monomethyläther des Pseudo-baptigenetins den Methyläther des Pseudo-baptigenins, der in allen Eigenschaften dem Methyläther des natürlichen Pseudo-baptigenins gleich.

Die mitgeteilten Synthesen bestätigen vollauf die von Späth und Schmidt angenommene Konstitution des Pseudo-baptigenins.

Beschreibung der Versuche.

Acetopiperon.

10.2 g [3,4-Methylendioxy-phenyl]-methyl-carbinol, das nach den Angaben von Klages⁵⁾ aus Piperonal und Methyl-magnesiumjodid gewonnen worden war,

⁴⁾ B. 60, 1882 [1927].

⁵⁾ B. 86, 3595 [1903].

wurden im Laufe einer halben Stunde in eine Lösung von 18 g Kaliumbichromat und 1.4 g Schwefelsäure in 90 g Wasser unter gutem Rühren und Kühlen mit Wasser zutropfen gelassen. Nach 2-stdg. weiteren Rühren wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Das nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Öl ging bei 1 mm und 120—140° Luftbad-Temperatur über. Durch Umlösen des Destillates aus wäßrigem Methylalkohol wurden 4.5 g Acetopiperon vom Schmp. 81° erhalten. Die Eigenschaften dieses Ketons stimmen mit den Angaben der Literatur überein.

ω -Brom-acetopiperon.

4 g Acetopiperon wurden mit einer Mischung von 4 g Brom in 27 ccm Eisessig versetzt und die erhaltene Lösung in einem Quarzgefäß 10 Min. lang mit einer Quarzlampe belichtet. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand destilliert. Bei 1 mm und 130—150° Luftbad gingen 5.2 g eines farblosen Öles über, das nach dem Umlösen aus Methylalkohol Krystalle vom Schmp. 86—87° gab.

2.250 mg Sbst.: 3.690 mg CO₂ und 0.645 mg H₂O (Pregl). — 0.1300 g Sbst.: 0.1017 g AgBr (Carius).

C₉H₁₀O₃Br. Ber. C 44.45, H 2.90, Br 32.89. Gef. C 44.73, H 3.21, Br 33.29.

Da dieses Brom-keton bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Piperonylsäure lieferte, scheint bewiesen, daß das Bromatom in der Seitenkette und nicht im Benzolkern steht.

Zur Durchführung dieses Versuches wurde 0.1 g ω -Brom-acetopiperon in 50 ccm heißen Wassers turbiniert und 12 ccm siedender 2-proz. Kaliumpermanganatlösung in kleinen Portionen hinzugefügt. Nun wurde durch Einleiten von Schwefeldioxyd der ausgeschiedene Braunstein in Lösung gebracht und die klare Flüssigkeit mit Äther extrahiert. Die mittels Lauge von indifferenten Bestandteilen getrennte saure Fraktion wurde bei 12 mm sublimiert, wobei bei einer Luftbad-Temperatur von 190—210° weiße Krystalle übergingen, die durch Schmp. und Misch-Schmp. als Piperonylsäure erkannt wurden.

ω -[*m*-Oxy-phenoxy]-acetopiperon.

1 g ω -Brom-acetopiperon in 5 ccm Aceton wurde in eine Lösung von 2 g Resorcin und 0.8 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser eingetragen, 1/4 Stde. am Wasserbade erwärmt und dann das Aceton verdampft. Der Rückstand wurde in 200 ccm Wasser gegossen, wobei sich ein öliges Produkt ausschied. Nun wurde mit Äther ausgezogen und der nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Rückstand bei 0.01 mm destilliert. Nach einem Vorlauf von Resorcin folgte bei 210—240° Luftbad ein rötliches Öl, das nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther fast farblose Krystalle vom Schmp. 140—141° gab. Ausbeute 0.4 g.

3.555 mg Sbst.: 8.590 mg CO₂, 1.515 mg H₂O (Pregl).

C₁₅H₁₈O₆. Ber. C 66.18, H 4.41. Gef. C 65.90, H 4.77.

Pseudo-baptigenin nach der Cyanhydrin-Methode.

0.45 g ω -[*m*-Oxy-phenoxy]-acetopiperon wurden in 60 ccm Äther gelöst und mit 10 g Cyankalium in 25 ccm Wasser 2 Tage lang geschüttelt. Zu Anfang und nach je 12 Std. wurden 1.5 ccm rauchender Salzsäure zugefügt. Nach Beendigung der Einwirkung wurde die Äther-Lösung abgetrennt, mit wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde sogleich in 40 ccm absol. Äthers

gelöst, 5 g wasser-freies Zinkchlorid hinzugegeben und mit trocknem Chlorwasserstoff gesättigt. Dann wurde gut verschlossen 2 Tage bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Nun wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, der Äther weggekocht und die wäßrige Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. im Sieden erhalten. Darauf wurde mit heißem Chloroform 3-mal ausgezogen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Hochvakuum sublimiert. Bei 0.01 mm und 180° Luftbad ging zunächst unverändertes Ausgangsmaterial über, dann folgte bei $260-280^\circ$ das Pseudo-baptigenin in Form von weißen Krystallen, die durch Verreiben mit Methylalkohol leicht rein erhalten werden konnten. Der Schmelzpunkt lag bei $298-299^\circ$ (Vakuum), der Misch-Schmp. mit natürlichem Pseudo-baptigenin gab keine Depression.

2.500 mg Sbst.: 6.270 mg CO₂, 0.820 mg H₂O (Pregl).

C₁₆H₁₆O₅. Ber. C 68.09, H 3.55. Gef. C 68.40, H 3.67.

Bei der Methylierung des synthet. Pseudo-baptigenins entstand ein Produkt, das mit dem Methyläther des natürlichen Pseudo-baptigenins identisch war: 4 mg synthet. Pseudo-baptigenin wurden in einem Sublimationsröhren in wenig absol. Methylalkohol gelöst und eine ätherische Diazo-methan-Lösung hinzugefügt. Nach 12-stdg. Stehen wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand destilliert. Bei 0.005 mm und 200° Luftbad ging eine Verbindung über, welche krystallisierte und bei $179-180^\circ$ schmolz. Der Misch-Schmp. mit dem nachstehend beschriebenen Methyläther des natürlichen Pseudo-baptigenins gab keine Depression.

12-stdg. Einwirkung von Diazo-methan auf natürliches Pseudo-baptigenin in absol.-methylalkohol. Suspension gab in guter Ausbeute den bei $179-180^\circ$ schmelzenden Monomethyläther dieses Aglucons.

4.140 mg Sbst.: 10.435 mg CO₂, 1.615 mg H₂O (Pregl). — 2.390 mg Sbst.: 1.875 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₇H₁₈O₅. Ber. C 68.92, H 4.05, CH₃O 10.50. Gef. C 68.76, H 4.37, CH₃O 10.36.

ω -[*m*-Methoxy-phenoxy]-acetopiperon.

0.5 g Resorcin-monomethyläther wurden in 0.5 ccm Wasser unter Zufügen von 0.1 g Natriumhydroxyd gelöst, dann eine konz. Lösung von 0.5 g ω -Brom-acetopiperon in Aceton eingetragen, $\frac{1}{4}$ Stde. am Wasserbade erwärmt und hierauf das Aceton verdampft. Das mit Wasser versetzte Reaktionsgemisch schied ein Öl aus, das bald krystallisierte. Das Rohprodukt wog 0.5 g und gab durch Umlösen aus Methylalkohol weiße Krystalle vom Schmp. $106-107^\circ$.

4.560 mg Sbst.: 11.210 mg CO₂, 2.115 mg H₂O (Pregl). — 3.280 mg Sbst.: 2.645 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₈H₁₄O₆. Ber. C 67.13, H 4.90, CH₃O 10.84. Gef. C 67.05, H 5.19, CH₃O 10.65.

Pseudo-baptigenin-methyläther nach der Cyanhydrin-Methode.

0.5 g ω -[*m*-Methoxy-phenoxy]-acetopiperon wurden in 150 ccm Äther gelöst und mit 10 g Cyankalium in 25 ccm Wasser 2 Tage geschüttelt. Zu Anfang und nach je 12 Stdn. wurden 1.5 ccm rauchender Salzsäure hinzugefügt. Die weitere Aufarbeitung geschah ebenso wie bei der Synthese des Pseudo-baptigenins. Das Endprodukt wurde bei 0.01 mm destilliert. Nach einem Vorlauf folgte bei 240° Luftbad ein öliges Produkt, das beim Verreiben mit Methylalkohol krystallisierte und bei $176-177^\circ$ schmolz. Das Gemisch mit dem Methyläther des natürlichen Pseudo-baptigenins gab keine Depression des Schmelzpunktes.

Pseudo-baptigenin aus Pseudo-baptigenetin.

0.4 g synthet. Pseudo-baptigenetin wurden in einem Kugelröhren mit 4 ccm Ameisensäure-äthylester und 0.2 g fein zerschnittenem Natrium auf 50° erhitzt, bis alles Natrium in Lösung gegangen war. Dann wurde das Röhrchen zugeschmolzen und durch 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Hierauf wurde das Rohr geöffnet, der überschüssige Ester vertrieben, der Rückstand mit einem Gemisch von 2.5 ccm konz. Salzsäure und 2.5 ccm Äthylalkohol versetzt und 2 Stdn. am Wasserbade im gelinden Sieden erhalten. Die Reaktionsflüssigkeit wurde in Wasser gegossen, mit Chloroform und Äther extrahiert, der Auszug zur Trockne gebracht und bei 0.01 mm fraktioniert. Nach einem ölichen Vorlauf gingen bei 280—300° Luftbad Krystalle über, die durch Einstellen in wenig Methylalkohol oder Äther gereinigt wurden. Die Ausbeute war 0.03 g. Schmp. im Vakuum 298—299°, der Misch-Schmp. mit natürl. Pseudo-baptigenin gab keine Depression.

Ganz analog wurde der Methyläther des Pseudo-baptigenins synthetisch erhalten. 0.3 g synthet. Methyläther des Pseudo-baptigenins wurden mit 4 ccm Ameisensäure-äthylester und 0.1 g Natrium ebenso behandelt wie das Pseudo-baptigenetin. Nach dem Aufnehmen des Reaktionsproduktes mit Äther und Chloroform wurde öfters mit 10-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, wobei ein Teil des Ausgangsmaterials entfernt wurde. Der beim Eindampfen des Äther-Chloroform-Gemisches erhaltene Rückstand wurde bei 0.01 mm destilliert. Bei 180—200° Luftbad ging ein Öl über, das bald krystallisierte und unverändertes Ausgangsmaterial darstellte. Bei 178—179° schmolzen. Schmp. und Misch-Schmp. bewiesen das Vorliegen des Methyläthers des Pseudo-baptigenins.

2.835 mg Sbst.: 7.200 mg CO₂, 1.085 mg H₂O (Pregl). — 2.060 mg Sbst.: 1.595 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₇H₁₂O₆. Ber. C 68.92, H 4.05, CH₃O 10.50. Gef. C 69.26, H 4.28, CH₃O 10.23.

Beweis für die Stellung der Hydroxylgruppen im Pseudo-baptigenetin.

0.1 g Pseudo-baptigenetin-dimethyläther wurde mit 0.15 g Phloroglucin in 4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und bis zur völligen Auflösung des Dimethyläthers gut gerührt. Nach 40 Min. wurde die dunkelrote Lösung in 50 ccm Wasser gegossen, schwach mit Natronlauge alkalisiert und mit 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung in kleinen Portionen versetzt, bis die violette Farbe 1¹/₂ Stdn. am Wasserbade bestehen blieb. Der ausgeschiedene Braunstein wurde durch Schwefeldioxyd in Lösung gebracht. Dann wurde nach dem Versetzen mit Salzsäure mit Äther völlig ausgezogen. Die Äther-Lösung wurde mit wäßriger Lauge durchgeschüttelt, diese alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der Äther-Lösung wurde bei 1 mm destilliert. Nach einem Vorlauf von Oxalsäure folgte bei 160—170° Luftbad-Temperatur ein Öl, das durch Behandeln mit Äther-Petroläther-Gemisch Krystalle gab, die nach dem Umlösen aus Wasser bei 106—107° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit synthet. 2,4-Dimethoxybenzoësäure gab keine Depression.