

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

73. Jahrg. Nr. 1. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1—98 — 10. Januar

1. Ernst Späth und Josef Schläger: Über die Inhaltsstoffe des roten Sandelholzes. I. Mitteil.: Die Konstitution des Homopterocarpins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 6. Dezember 1939.)

Das rote Sandelholz stammt von *Pterocarpus santalinus*, einem in Ostindien und auf den Philippinen vorkommenden Baum und wurde bereits im Jahre 1832 von J. Pelletier¹⁾ chemisch bearbeitet. Er isolierte einen roten Farbstoff, den er Santalin nannte und dem er die Formel $C_{16}H_{16}O_3$ zuschrieb. Seit dieser Zeit wurde das rote Sandelholz von vielen Forschern untersucht, doch konnte auch bis heute kein einziger der aus diesem Pflanzenmaterial erhaltenen Stoffe in seiner chemischen Konstitution aufgeklärt werden. Die Angaben der einzelnen Bearbeiter widersprechen einander zumeist sowohl in bezug auf das Vorhandensein der isolierten Verbindungen als auch hinsichtlich der Vorschläge für ihre Konstitution. Im folgenden wollen wir nur eine auszugsweise Darstellung der umfangreichen Literatur dieses Arbeitsgebietes geben und verweisen im übrigen auf die ausführlichen Zusammenstellungen in den von H. Dieterle und W. Stegemann²⁾ sowie von H. Raudnitz, M. Navrátil und P. Benda³⁾ veröffentlichten Arbeiten. Der erste farblose Inhaltsstoff des roten Sandelholzes wurde von H. Weidel⁴⁾ im Jahre 1870 aufgefunden und Santal benannt. Weidel schrieb ihm die Bruttoformel $C_8H_6O_3 + \frac{1}{2} H_2O$ zu. 1874 fand P. Cazeneuve⁵⁾ einen zweiten farblosen Stoff des Sandelholzes, den er später gemeinsam mit L. Hugounenq⁶⁾ in zwei verschiedene Substanzen von den Bruttoformeln $C_{24}H_{24}O_6$ bzw. $C_{20}H_{16}O_6$ zerlegte und als Homopterocarpin und Pterocarpin bezeichnete. Diese Stoffe wurden auch in neuerer Zeit von H. Dieterle und W. Stegemann²⁾, H. Dieterle und H. Leonhardt⁷⁾, ferner von H. Raudnitz und G. Perlmann⁸⁾ aus dem Sandelholz isoliert. Die eben genannten Autoren haben eine Reihe von Farbstoffen erhalten, die zumeist amorph auftraten. Nur das Pterosantalin von H. Leonhardt und W. Buscke⁹⁾ krystallisierte, das Santalin von H. Raudnitz, M. Navrátil und P. Benda³⁾ konnte als Chlorid und

¹⁾ Ann. Chim. et Phys. **51**, 193 [1832].

²⁾ Arch. Pharmaz. **264**, 1 [1926].

³⁾ B. **67**, 1036 [1934].

⁴⁾ Ztschr. Chem. **6**, 83 [1870].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [2] **23**, 97 [1875]; B. **7**, 1798 [1874].

⁶⁾ Ann. Chim. **17**, 127 [1889]; Compt. rend. Acad. Sciences **104** 1722 [1887]; **107**, 737 [1888]; Bull. Soc. chim. France [2] **48**, 86 [1887].

⁷⁾ Arch. Pharmaz.

267, 81 [1929].

⁸⁾ B. **68**, 1862 [1935].

⁹⁾ B. **67**, 1403 [1934].

Pikrat kristallisiert erhalten werden. H. Raudnitz und G. Perlmann geben an, das lange Zeit nicht mehr aufgefundene farblose Santal ($C_{13}H_{10}O_5$) wieder isoliert zu haben. Schließlich sind noch die Arbeiten von H. Leonhardt und K. Fay¹⁰⁾, ferner von H. Leonhardt und E. Oechler¹¹⁾ anzuführen, die sich eingehender mit der Frage der Konstitution des Pterocarpins und des Homopterocarpins befassen.

In der vorliegenden Arbeit waren wir zunächst bemüht, die Konstitution des Homopterocarpins aufzuklären, weil dieser Stoff in größerer Menge im roten Sandelholz vorhanden ist und zu erwarten war, daß der Aufbau dieser Verbindung in engstem Zusammenhang mit der Struktur der bereits angeführten Inhaltsstoffe stehen wird.

Nach den mitgeteilten Arbeiten schmilzt das Homopterocarpin bei 87—88°; es besitzt die Bruttoformel $C_{17}H_{16}O_4$, enthält zwei Methoxylgruppen und zeigt $[\alpha]_D^{20}$: —216°. Bei der Hydrierung mit Palladium wird ein Mol. Wasserstoff aufgenommen und es entsteht vorwiegend das *l*-Dihydrohomopterocarpin vom Schmp. 153—154°. Dieser Wasserstoffverbrauch soll durch die Aufspaltung einer ätherartigen Sauerstoffbrücke bedingt sein. Das Dihydrohomopterocarpin löst sich in verd. Lauge auf und läßt sich durch Dimethylsulfat in den *l*-Dihydrohomopterocarpinmethyläther umwandeln. Bei der Oxydation des Dihydrohomopterocarpins mit Chromsäure entsteht das Dihydrohomopterocarpon, das ein *p*-Chinon vom Schmp. 178.5° und der Bruttoformel $C_{17}H_{16}O_5$ vorstellt. Das Homopterocarpin soll, allerdings erst nach stundenlangem Kochen, ein Dinitrophenylhydrazon geben und daher eine Carbonylgruppe besitzen. Bei der Kalischmelze des Dihydrohomopterocarpins entsteht Resorcin, womit die Anwesenheit dieses Komplexes im untersuchten Naturstoff wahrscheinlich wird. Bei der Zinkstaubdestillation des Homopterocarpins sollen Resorcindimethyläther und Methylantracen gebildet werden, doch ist der Verlauf dieser Reaktion wie der der beschriebenen Nitrierungs- und Acetylierungsversuche ziemlich unklar.

Zur Darstellung des Homopterocarpins haben wir fein geraspeltetes rotes Sandelholz mit Äther im Extraktor ausgezogen. Nun ließen wir durch die äther. Lösung 1-proz. wäßr. Kalilauge tropfen, wodurch die Farbstoffe und andere Verbindungen herausgelöst wurden. Die eingeeengte äther. Lösung gab bei vorsichtiger Zugabe von Petroläther Krystalle, die im wesentlichen aus Pterocarpin bestanden. Das davon abgetrennte und eingedampfte Filtrat gab bei abwechselndem Umlösen aus Methylalkohol und Petroläther Homopterocarpin vom Schmp. 88—89°. Die Analysen stimmten auf die von den anderen Autoren angegebene Formel $C_{17}H_{16}O_4$.

Mit dem isolierten Homopterocarpin haben wir eine Anzahl von Abbauaktionen und anderen Umsetzungen durchgeführt, um so einen Einblick in den noch völlig unbekannten Aufbau dieses Naturstoffes zu gewinnen.

Homopterocarpin gibt beim Lösen in konz. Schwefelsäure eine rote Farbreaktion, bei der eine Umwandlung der Verbindung vor sich geht. Nach dem Verdünnen mit Wasser ließ sich kein Ausgangsmaterial mehr zurückgewinnen. Bei der Destillation von Homopterocarpin, das mit Palladium vermischt war, bei 1 mm entstand kein Dehydrierungsprodukt, sondern es wurde die nicht angegriffene Substanz zurückgewonnen. Durch Selendehydrierung

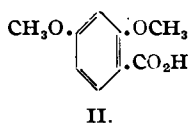
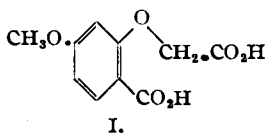
¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. **273**, 53 [1935].

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. **273**, 447 [1935].

wurde ein Öl erhalten, aus dem eine einheitliche Verbindung nicht isoliert werden konnte. Das Homopterocarpin war gegen Kaliumpermanganat in Aceton-Lösung ziemlich beständig, erst nach tagelangem Stehenlassen war eine Einwirkung zu beobachten. Bei der Hydrierung des Homopterocarpins in Eisessig bei Anwesenheit von Pd-Mohr wurden 2 H-Atome aufgenommen und es entstand das Dihydrohomopterocarpin $C_{17}H_{18}O_4$, das bei $156-157^\circ$ schmilzt und $[\alpha]_D^{20}$: -6.0° aufweist. Wie schon L. Leonhardt und E. Oechler¹¹⁾ annehmen, wird bei dieser Reaktion keine aliphatische Doppelbindung aus-hydriert, sondern es wird eine Sauerstoffbrücke hydrierend aufgesprengt. Während das Homopterocarpin in verd. wäßr. Alkalien unlöslich ist, löst sich das Dihydrohomopterocarpin darin auf und wird daraus mit CO_2 gefällt. Dadurch ist es als Phenol gekennzeichnet. Das Dihydrohomopterocarpin ließ sich mit Diazomethan methylieren und gab den bei $61-62^\circ$ schmelzenden Methyläther von der Formel $C_{18}H_{20}O_4$. Die von L. Leonhardt und E. Oechler im Homopterocarpin angenommene Carbonylgruppe ist in diesem Naturstoff nicht vorhanden. Dieser Befund ergab sich aus einigen Reaktionen des Dihydrohomopterocarpins, welches diese Gruppe noch enthalten müßte. Diese Verbindung erwies sich bei Reduktionen mit Natrium und Alkohol sowie Zink und Salzsäure (Clemmensen) als äußerst widerstandsfähig. Auch bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid entstand kein Carbinol, sondern die Verbindung wurde unverändert zurückgehalten. Das von H. Leonhardt und E. Oechler hergestellte Dinitrophenylhydrazon bildete sich erst nach stundenlangem Kochen und dürfte seine Entstehung möglicherweise einem Oxydationsprozeß zu verdanken haben. Übrigens wurde durch unsere weiteren Versuche das Vorhandensein einer Carbonylgruppe völlig ausgeschlossen. Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Dihydrohomopterocarpin gab ein amorphes Produkt.

Die weitaus aufschlußreichsten Ergebnisse erhielten wir auf dem Weg der Oxydation.

Für diese Reaktion verwendeten wir zunächst das Dihydrohomopterocarpin, weil in dieser Verbindung ein Phenol-Hydroxyl vorhanden ist. Es war zu erwarten, daß bei der Oxydation der Benzolkern, der das Phenol-Hydroxyl enthält, leicht zerstört und so Aufschluß über den restlichen Teil der Molekel erhalten würde. Wir oxydierten das Dihydrohomopterocarpin in schwach alkal. Lösung mit Kaliumpermanganat und reinigten die hierbei erhaltene Abbausäure durch die Darstellung des Methylesters. Dieser destillierte bei 0.01 mm und $160-170^\circ$ (Luftbad) und gab durch Verseifung mit verd. Kalilauge eine bei $174-175^\circ$ schmelzende Säure, die nach dem Schmp., der Bruttoformel $C_{10}H_{10}O_6$ und dem Methoxylgehalt mit der [2-Carboxy-5-methoxy-phenoxy]-essigsäure (I) identisch sein konnte. In der Tat zeigte die Mischprobe mit einer Säure dieser Konstitution, die synthetisch erhalten wurde, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

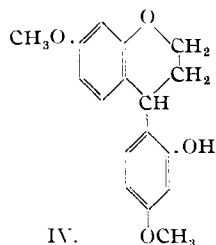
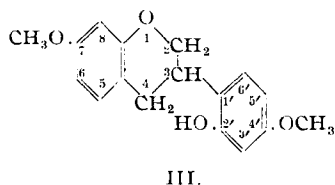


Nun methylierten wir das Dihydrohomopterocarpin und oxydierten sodann den erhaltenen Methyläther mit Kaliumpermanganat, in der Hoffnung,

auf diese Weise Aufschluß über den beim ersten Versuch zerstörten Benzolkern zu gewinnen. Tatsächlich erhielten wir hierbei eine kleine Menge einer Abbausäure, die bei 105—106° schmolz und mit 2,4-Dimethoxy-benzoesäure (Dimethyl-äther- β -resorcylsäure) (Formel II) identisch war.

Die Konstitution der beiden Abbausäuren des Dihydrohomoptero-carpins läßt klar erkennen, daß die beiden Methoxylgruppen des Homoptero-carpins auf zwei Benzolkernen aufgeteilt sind. Die von H. Dieterle und H. Leonhardt⁷⁾ gemachte Angabe, daß sich die beiden Methoxylgruppen des Homoptero-carpins in einem Benzolkern befinden, ist also unrichtig. In unseren beiden Abbausäuren sind sämtliche C- und O-Atome des Homoptero-carpins enthalten. Zwei Sauerstoffatome treten in Methoxylgruppen auf, eines ist als Äther der Oxyessigsäure im Abbauprodukt von der Formel I enthalten und schließlich das vierte, das nach der Hydrierung des Homoptero-carpins als Phenol-Hydroxyl vorliegt, ist als Ätherbrücke eingefügt, die den einen Benzolkern mit einem aliphatischen Rest verbindet. Für eine Carbonylgruppe, wie sie H. Leonhardt und E. Oechler¹¹⁾ annehmen, steht kein Sauerstoffatom mehr zur Verfügung.

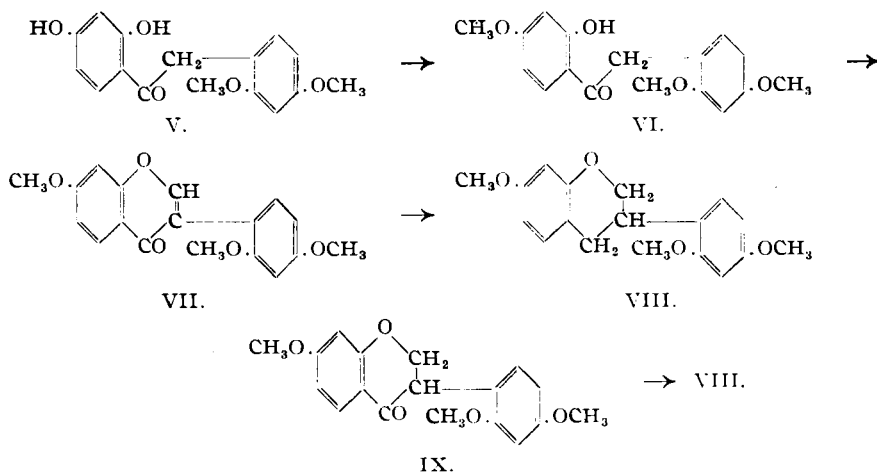
Unter Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse kommen für das Dihydrohomoptero-carpin nur mehr die Formeln III und IV in Betracht, die sich vom 3- bzw. 4-Phenyl-chroman ableiten. Diese Formeln erklären vor allem in zwangloser Weise, daß bei der Oxydation des Dihydrohomoptero-carpins [2-Carboxy-5-methoxy-phenoxy]-essigsäure (I) gebildet wird, während bei der Oxydation des Methyläthers des Dihydrohomoptero-carpins 2,4-Dimethoxy-benzoesäure (II) auftritt. Die Möglichkeit, daß die Verbindung I



bei der Aufarbeitung CO_2 abspaltet und auf diese Weise die Säure II liefert, haben wir naturgemäß in Betracht gezogen, konnten sie aber eindeutig ausschließen, weil nach unseren Feststellungen die Säure I im Hochvakuum über 200° ohne Zersetzung übergeht und wir bei den Oxydationsversuchen, welche zur Isolierung der Verbindung II führten, bei weitaus niedrigeren Temperaturen gearbeitet haben. Man muß daher annehmen, daß die 2,4-Dimethoxy-benzoesäure ein direktes Oxydationsprodukt des Methyläthers des Dihydrohomoptero-carpins vorstellt.

Wir haben versucht, zwischen den beiden Formeln III und IV des Dihydrohomoptero-carpins durch die Synthese der Methyläther eine Entscheidung herbeizuführen. Zur Darstellung der Verbindung VIII, deren Gewinnung wir zunächst in Angriff nahmen, haben wir das 7-Methoxy-2',4'-dimethoxy-isoflavan (VII) synthetisch hergestellt und diese Verbindung katalytisch zum 7-Methoxy-2',4'-dimethoxy-isoflavan reduziert, dem die Konstitution VIII, die eine der möglichen Formeln des Methyläthers des Dihydrohomoptero-carpins ist, zukommen muß. Zur Durchführung dieser Synthese wurde zuerst

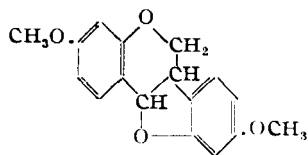
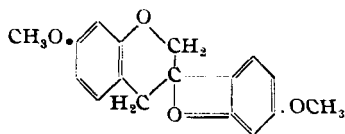
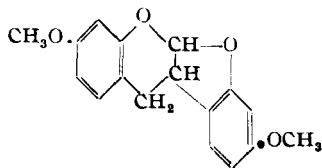
das [2.4-Dioxyphenyl]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton (V) durch Kondensation von 2.4-Dimethoxy-benzylcyanid mit Resorcin hergestellt. Dieses Keton schmolz bei 155—156°, die Ausbeute war ziemlich gering. Mit Diazomethan ließ sich die Hydroxylgruppe an der Stelle 4 leicht methylieren unter Bildung von [2-Oxy-4-methoxy]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton (VI). Die Hydroxylgruppe an der Stelle 2 war schwer methylierbar, da sie anscheinend sterisch behindert ist. Das dargestellte [2-Oxy-4-methoxy]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton wurde nun mit Ameisensäuremethylester und Na zum 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavin (VII) kondensiert. Diese Verbindung war ein bei 148—149° schmelzender Stoff. Durch die katalytische Reduktion mit Pd-Mohr in Eisessig wurde die Carbonylgruppe gegen CH₂ ersetzt und die Doppelbindung des Pyronringes aushydriert. Die erhaltene Verbindung, welche die Konstitution VIII besitzen mußte, schmolz bei 88—89°, während der Methyläther des Dihydrohomopterocarpins bei 61—62° flüssig wurde.



Die Verschiedenheit der Schmelzpunkte dieser beiden Verbindungen ist kein Beweis dafür, daß dieselben nicht die gleiche Strukturformel besitzen, weil der Methyläther des Dihydrohomopterocarpins eine optisch aktive Verbindung ist, während der synthetisch gewonnene bei 88—89° schmelzende Stoff optisch inaktiv ist und ein Racemat vorstellt. Ein direkter Vergleich war demnach nicht möglich. Wir haben in vielen Versuchen angestrebt, die optisch aktive Verbindung durch Erhitzen im evakuierten Rohr (z. B. 24 Stdn. auf 240°) zu racemisieren. Es wurden aber hierbei keine Erfolge erzielt. Schließlich kamen wir auf dem folgenden Wege zu einem guten Ergebnis. Es wurde der Methyläther des Homopterocarpins mit CrO₃ in Eisessig zu einem Keton oxydiert, dem unter der Annahme der Formel VIII für den Methyläther des Homopterocarpins die Konstitution IX zukommen muß. Diese Verbindung war nach mehrfacher Destillation im Hochvakuum jedenfalls optisch inaktiv; wahrscheinlich wurde sie deshalb leicht racemisiert, weil die Enolisierung die Inaktivierung begünstigt. Das Keton IX wurde mit Pd-Mohr in Eisessig katalytisch hydriert und nun wurde in der Tat nicht mehr der Ausgangsstoff vom Schmp. 61—62°, sondern eine bei 90° schmelzende Verbindung erhalten. Dieser Stoff war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit der synthe-

tischen bei 88—89° schmelzenden Verbindung identisch. Es ist demnach eindeutig festgestellt, daß dem Methyläther des Dihydrohomopterocarpins die Konstitutionsformel VIII zukommt. Das Dihydrohomopterocarpin selbst besitzt die Strukturformel III. In dieser Formel gilt als sicher, daß die freie Phenol-Hydroxylgruppe sich im isolierten Benzolkern und nicht im Chroman-komplex befinden muß, da nur in diesem Falle bei der Oxydation des Dihydrohomopterocarpins die [2-Carboxy-5-methoxy-phenoxy]-essigsäure gebildet wird. Nicht bewiesen ist lediglich, ob die freie Phenol-Hydroxylgruppe an der Stelle 2' oder 4' sitzt. Unter der Voraussetzung, daß sie sich bei 4' befindet, müßte man im Homopterocarpin eine Ätherbrücke gegen die Stellung 4' dieses Benzolkernes annehmen, wofür wohl keine Analogien vorliegen. Wir glauben daher, daß die Phenol-Hydroxylgruppe des Dihydrohomopterocarpins an der Stelle 2' angegliedert ist.

Um nun über die Konstitution des Homopterocarpins selbst etwas aussagen zu können, muß man sich vor Augen halten, daß dieser Naturstoff durch katalytische Hydrierung unter milden Bedingungen infolge Öffnung eines Sauerstoffringes in Dihydrohomopterocarpin übergeht, für das wir die Konstitution III sichergestellt haben. Es liegt nun die Aufgabe vor, die Lage dieser Sauerstoffbrücke in der Molekel zu bestimmen. Die eine Haftstelle derselben ist bei 2' am isolierten Benzolkern, da das Homopterocarpin an sich kein freies Phenol-Hydroxyl besitzt, aber durch die Hydrierung zum Dihydrohomopterocarpin eine Verbindung mit einem Phenol-Hydroxyl an der Stelle 2' liefert. Von 2' muß die Sauerstoffbrücke nach einer anderen Stelle der Molekel geschlagen werden, um die Struktur des Homopterocarpins zu geben. Die zweite Haftstelle dieses Sauerstoffatoms kann sich nicht in einem aromatischen Kern befinden, weil in diesem Falle keine so leichte Aufspaltung dieses Sauerstoffringes durch milde katalytische Hydrierung zu erwarten gewesen wäre, vielmehr muß man annehmen, daß dieselbe an einen aliphatischen Komplex angeschlossen ist.



Unter Zugrundelegung der gefundenen experimentellen Ergebnisse und der ausgesprochenen Überlegungen können wir die Formeln X, XI und XII als zunächst mögliche Konstitutionen des Homopterocarpins ansprechen. Die Formel X ist aber abzulehnen, weil hier eine acetalartige Verbindung vorliegt, die den Reaktionen des recht stabilen Homopterocarpins in keiner Weise entspricht. Ebenso unwahrscheinlich ist die Formel XI, in welcher ein Vier-ring vorhanden ist, der ein Sauerstoffatom als Ringglied besitzt. Daher nehmen

wir als Konstitution des Homopterocarpins die dritte mögliche Formel XII an. Diese Verbindung kann man als komplizierten Benzyläther eines Phenols auffassen. Von den Benzyläthern der Phenole ist bekannt, daß sie bei der milden katalytischen Reduktion einen Zerfall in Toluol und die Phenol-Komponente erleiden, was in Übereinstimmung steht mit der leichten katalytischen Reduktionsfähigkeit von Homopterocarpin in das Phenol-Hydroxylhaltige Dihydrohomopterocarpin.

Dem Pterocarpin wird voraussichtlich ein analoger Aufbau zukommen, nur dürfte in diesem Naturstoff an Stelle einer Methoxygruppe ein Methylen-dioxy-Rest vorhanden sein.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung des Homopterocarpins.

1870 g geraspелtes rotes Sandelholz (*Lignum Santalinum rubrum* Erg.-B. 5 der Firma Caesar & Loretz, Halle a. d. Saale) wurden mit Äther im Extraktionsapparat in flottem Tempo ausgezogen. Durch den vom ausgeschiedenen Anteil abgegossenen tiefroten Extrakt wurde 1-proz. wäßrige Kalilauge tropfen gelassen und die einzelnen alkalischen Auszüge mit Salzsäure 1:1 angesäuert. Sobald beim Ansäuern keine Trübung mehr eintrat, wurde das Durchtropfen unterbrochen. Der Gesamtverbrauch an 1-proz. Kalilauge betrug 4 l. Die nur mehr gelb gefärbte äther. Lösung wurde auf etwa ein Drittel ihres Vol. eingeeengt, mit tief sd. Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt und durch Kratzen mit einem Glasstab Krystalle zur Abscheidung gebracht, die aus nicht ganz reinem Pterocarpin bestanden. Diese Fällung wurde mehrfach aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und schmolz dann bei 165°. H. Leonhardt und K. Fay¹⁰⁾ fanden für das Pterocarpin den gleichen Schmelzpunkt.

Das Filtrat des Pterocarpins wurde eingedampft und der erhaltene Rückstand aus Methylalkohol umgelöst. Dabei blieb eine geringe Menge eines teerigen Produktes ungelöst, von dem abgegossen wurde. Die gewonnenen Krystalle des Homopterocarpins wurden aus Petroläther vom Sdp. 40—60° und dann neuerlich aus Methylalkohol umgelöst. Die auf diese Weise erhaltene Fraktion schmolz bei 84—85° und wog 11 g. Die meisten Bearbeiter des Homopterocarpins geben diesen Schmelzpunkt an. Man kann ihn aber auf 88—89° erhöhen, wenn man die Verbindung im Hochvakuum destilliert und sie dann weiter aus Petroläther und Methylalkohol umkrystallisiert.

5.201 mg Sbst.: 13.690 mg CO₂, 2.590 mg H₂O. — 3.653 mg Sbst.: 4.46 ccm $n_{D,20}^{20}$ -Na₂S₂O₃ (Vieböck).

C₁₇H₁₆O₄ = C₁₆H₁₀O₄(OCH₃)₂. Ber. C 71.80, H 5.68, CH₃O 21.82.

Gef. C 71.79, H 5.57, CH₃O 21.05.

Dihydrohomopterocarpin.

3 g Homopterocarpin wurden in 15 ccm Eisessig gelöst und mit 0.5 g Palladiummohr bei 50—60° in der Schüttelente hydriert. Nach 5 Stdn., als 10% mehr als die für 1 Mol. ber. Menge Wasserstoff aufgenommen worden waren, wurde der Versuch abgebrochen. Nach dem Abfiltrieren des Palladiums wurde der Eisessig bei 10 mm abgedampft und das schön krystallisierte Produkt aus Methylalkohol-Wasser umgelöst. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform stieg der Schmelzpunkt auf 156—157°. Er liegt höher, als die früheren Bearbeiter dieser Verbindung angeben. Die Hydrierung verlief nicht

ganz quantitativ, denn die Mutterlauge lieferte eine geringe Menge einer öligen Substanz, die nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Immerhin wurden 2.5 g von fast reinem Dihydrohomopterocarpin erhalten. $[\alpha]_D^{16.5}$: -6.0° (CHCl_3).

4.560 mg Subst.: 11.995 mg CO_2 , 2.540 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 71.29, H 6.34. Gef. C 71.74, H 6.23.

Bei der Alkalischmelze lieferte das Dihydrohomopterocarpin Resorcin. 0.2 g Dihydrohomopterocarpin wurden in einer Silberschale mit 20 ccm 2-proz. wäbr. Kalilauge durch Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen je 10 g festes Ätzkali und festes Ätznatron zugesetzt. Nun wurde allmählich erwärmt, wobei sich ein Öl abschied, das später wieder krystallisierte. Bei 220° schmolzen die Krusten unter Gelbfärbung zusammen und auch bei langsamem Steigen der Temperatur auf 250° war noch eine kleine Menge ungelöst. Nun wurde die braune Schmelze erkalten gelassen, in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach dem Abfiltrieren eines flockigen Produktes wurde mit Äther im Extraktor ausgezogen und der Rückstand, der beim Eindampfen der äther. Lösung auftrat, bei 0.01 mm übergetrieben. Bei $70-80^\circ$ Luftbad-Temp. traten weiße Krystalle auf, die nach der Abtrennung einer geringen Menge von Oxalsäure und neuerlicher Sublimation bei $105-107^\circ$ schmolzen und nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Resorcin identisch waren.

Methyläther des Dihydrohomopterocarpins. 0.5 g Dihydrohomopterocarpin wurden mit überschüssiger äther. Diazomethanlösung 24 Stdn. stehen gelassen, wobei keine sichtbare Reaktion eintrat. Sodann wurde mit 5-proz. wäßriger Kalilauge ausgeschüttelt, um das nicht angegriffene Ausgangsmaterial zu entfernen. Diese Operation wurde so oft wiederholt, bis ein gesonderter Auszug beim Ansäuern keine Trübung mehr gab. Die äther. Lösung lieferte beim Eindampfen ein Öl, das bei 0.01 mm und $170-180^\circ$ (Luftbad) destillierte. Durch Umlösen aus Äther-Petroläther erhielten wir Krystalle, die konstant bei $61-62^\circ$ schmolzen. Ausb. 0.31 g.

Oxydation des Dihydrohomopterocarpins zur [2-Carboxy-5-methoxy-phenoxy]-essigsäure(I).

0.3 g Dihydrohomopterocarpin wurden in 150 ccm 0.5-proz. heißer wäbr. Kalilauge gelöst und nach dem Abkühlen mit 2-proz. wäbr. KMnO_4 oxydiert. Der Gesamtverbrauch war 94 ccm (entsprechend 17 Sauerstoffatomen), die in Portionen von etwa 5.5 ccm zugesetzt wurden. 50 ccm KMnO_4 -Lösung wurden bei 20° eingetragen, die restliche Menge bei 60° einwirken gelassen. Nach dem Auflösen des ausgeschiedenen Mangandioxyds mit SO_2 wurde mit 4 ccm konz. Salzsäure versetzt und bei 10 mm auf $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft. Nach Zusatz von gesättigter Kochsalzlösung wurde mit Äther ausgezogen. Der Extrakt wurde mit Diazomethan methyliert und der bei 0.01 mm und $150-170^\circ$ (Luftbad) übergehende Ester näher untersucht. Versuche, ihn zum Krystallisieren zu bringen, waren ohne Erfolg. Deshalb wurde er nach der immerhin erzielten teilweisen Reinigung wieder verseift. Er wurde 5 Stdn. mit 20 ccm 5-proz. wäßriger Kalilauge auf dem Wasserbade erhitzt, die erhaltene Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt und die wäbr. Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Nun wurde mit Kochsalz versetzt und im Extraktionsapparat mit Äther völlig erschöpft. Beim Einengen der äther. Lösung schieden sich weiße Nadelchen ab, die bei $174-175^\circ$

schmolzen. Ausb. 0.012 g. Ein kleiner Teil wurde bei 0.02 mm und 210—220° (Luftbad) destilliert. Das übergelassene Produkt krystallisierte bald und schmolz bei 174—175°, es war also ohne Zersetzung flüchtig.

3.640 Sbst.: 7.155 mg CO₂, 1.540 mg H₂O. — 3.172 mg Sbst.: 2.52 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃ (Vieböck).

C₁₀H₁₀O₆ = C₉H₇O₅ · OCH₃. Ber. C 53.07, H 4.47, CH₃O 13.71.

Gef. C 53.61, H 4.73, CH₃O 13.69.

Ein kleiner Teil der isolierten Säure wurde mit Diazomethan methyliert und bei 0.02 mm und 150—160° (Luftbad) übergetrieben. Das farblose Öl konnte auch durch Umlösen aus Äther-Petroläther nicht krystallisiert erhalten werden. Es könnte natürlich auch möglich sein, daß die Verbindung schwer krystallisiert.

2.465 mg Sbst.: 5.20 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃ (Vieböck).

C₁₂H₁₄O₆ = C₉H₆O₅(OCH₃)₃. Ber. CH₃O 36.64. Gef. CH₃O 36.36.

Die Analysenergebnisse der erhaltenen Säure und ihres Esters und der Schmelzpunkt der Säure ließen den Schluß zu, daß hier die [2-Carboxy-5-methoxy-phenoxy]-essigsäure vorliegen könnte. Diese Verbindung wurde zuerst von W. H. Perkin jun. und R. Robinson¹²⁾ durch Umsetzung von 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd mit Chloressigsäure und Verkothen des Reaktionsproduktes mit Lauge erhalten, später bei der Oxydation des Trimethylbrasilins und anderer Brasilinderivate beobachtet. Der Schmelzpunkt dieser Säure wurde zu 174—175° bestimmt.

Wir gewannen dieselbe Säure durch Umsetzen des Na-Salzes des 4-Methoxy-2-oxy-benzoesäuremethylesters mit Chloressigsäuremethylester. Die erstere Verbindung erhielten wir durch Einwirkung von Diazomethan auf 2,4-Dioxy-benzoesäure als einen bei 49° schmelzenden Stoff, entsprechend den Angaben von J. Herzig, F. Wenzel und B. Batscha¹³⁾.

2 g 4-Methoxy-2-oxy-benzoesäuremethylester wurden in einen Rundkolben gebracht, der durch einen aufgesetzten Schliffhahn evakuiert werden konnte. Es wurden 12.5 ccm einer Lösung von 2 g Na in 100 ccm Methylalkohol zugesetzt und sodann wurde im Vak. eingedampft. Nach Zugabe von 10 ccm Monochloressigsäuremethylester wurde 25 Min. im Metallbad auf 170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung mit 2-proz. wäßriger Kalilauge ausgeschüttelt. Das nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Öl wurde bei 1 mm destilliert. Zuerst ging etwas Chloressigsäuremethylester über, bei 160—170° (Luftbad) destillierte der Ester der gesuchten Säure in einer Ausbeute von 1.43 g. Er wurde mit 50 ccm 5-proz. wäßr. Kalilauge auf dem Wasserbade 3 Stdn. erhitzt, wobei völlige Lösung erzielt wurde. Durch Versetzen mit verd. Salzsäure wurden Krystalle erhalten, die in ein Sublimierrohr eingefüllt wurden. Nun wurde ein geringer Vorlauf bei 0.01 mm und 150° (Luftbad) übergetrieben und der Rückstand aus heißem Wasser umgelöst. Die erhaltenen Krystalle wogen 0.4 g und schmolzen bei 176—177°. Das Gemisch dieser Verbindung mit der Abbausäure des Dihydrohomopterocarpins schmolz bei 175—176°, wodurch ihre Identität erwiesen erscheint.

2.4-Dimethoxy-benzoesäure durch Oxydation des Dihydrohomopterocarpinmethyläthers.

0.3177 g Dihydrohomopterocarpinmethyläther wurden in einem Weithalskolben mit 90 ccm siedendem Wasser übergossen und unter energi-

¹²⁾ Journ. Chem. Soc. London **93**, 504 [1908]. ¹³⁾ Monatsh. Chem. **24**, 881 [1903].

schem Turbinieren portionenweise mit 3-proz. KMnO_4 auf dem heißen Wasserbad oxydiert. Nachdem insgesamt 74.4 ccm verbraucht worden waren, wurde unterbrochen. Der Methyläther wurde nur schwer angegriffen, zur Entfärbung der einem Sauerstoffatom entsprechenden Menge von KMnO_4 waren im Durchschnitt $\frac{3}{4}$ Stdn. nötig. Nun wurde mit SO_2 das Mangandioxyd in Lösung gebracht, mit 6 ccm konz. Salzsäure versetzt und die Flüssigkeit bei 10 mm auf $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingengt. Nach dem Versetzen mit gesättigter Kochsalzlösung wurde im Extraktor mit Äther ausgezogen. Der Ätherextrakt wurde mit 2-proz. wäßr. Kalilauge ausgeschüttelt. Die alkal. Lösung wurde angesäuert und wieder mit Äther völlig erschöpft. Der beim Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Die bei 100—180° und 0.01 mm übergehende Fraktion wurde in verd. Ammoniak gelöst und mit einer konz. Calciumchloridlösung versetzt. Das ausgefällte Calciumoxalat wurde sorgfältig durch Filtration getrennt und die klare Lösung nach dem Ansäuern wieder mit Äther ausgezogen. Der Extrakt wurde bei 0.01 mm destilliert, wobei ein fast farbloses Öl bei 140—150° (Luftbad) überging. Diese Fraktion erstarrte, schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 105—106° und war nach dem Mischschmelzpunkt identisch mit der 2.4-Dimethoxy-benzoesäure. Die Ausbeute war begreiflicherweise gering. Der Versuch wurde zur Sicherheit unter milderen Bedingungen wiederholt, doch auch in diesem Falle wurde 2.4-Dimethoxy-benzoesäure isoliert.

[2.4-Dioxyphenyl]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton (V).

Zur Darstellung dieses Ketons wurde 2.4-Dimethoxy-benzylcyanid, das wir Hrn. Prof. F. Wessely, Wien¹⁴⁾, verdanken, mit Resorcin kondensiert.

16 g wasserfreies, pulverisiertes Zinkchlorid wurden in 300 ccm absol. Äther unter Umschwenken und gelindem Erwärmen gelöst. Sodann wurden 8 g 2.4-Dimethoxy-benzylcyanid und 8 g Resorcin eingetragen und in Lösung gebracht. Nun wurde unter Rückflußkühlung und Feuchtigkeitsausschluß trockner Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen und hierauf 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abgießen der äther. Lösung wurde das ausgeschiedene braune Öl mit viel Wasser versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nun wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand, der beim Eindampfen der äther. Lösung erhalten wurde, mit wenig Wasser gelinde erwärmt, um mitgegangenes Zinkchlorid zu entfernen. Beim Aufgießen auf ein Filter ging die wäßr. Lösung hindurch, während das zähe Öl am Filter hängen blieb. Das Öl wurde in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Kochsalz getrocknet, abgedampft und bei 0.02 mm im Röhrchen destilliert. Bis 140° (Luftbad) ging ein farbloses, später krystallisierendes Öl über, das aus Resorcin und unverändertem Nitril bestand, bei 200—210° folgte ein bräunliches, später krystallisierendes Öl, das im wesentlichen aus dem gesuchten Keton bestand. Die abgessene äther. Lösung wurde ebenfalls mit viel Wasser versetzt, der Äther im Scheidetrichter von der wäßr. Lösung abgetrennt, mit Salz getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde wie vorher mit wenig Wasser ausgezogen, in Äther aufgenommen und bei 0.02 mm destilliert. Das Destillat bestand fast nur aus Resorcin + 2.4-Dimethoxy-benzylcyanid, die höhere Fraktion war nur in Spuren vorhanden. Die abgetrennte wäßr. Lösung wurde

¹⁴⁾ Dissertat. H. Hirschel, Wien, 1938.

2 Stdn. erhitzt und gab noch eine kleine Menge der Ketonfraktion. Die gesamten Ketonfraktionen wurden vereinigt und aus Äther umgelöst. Die erhaltenen Krystalle schmolzen scharf bei 155—156° und lagen in einer Ausbeute von 0.75 g vor.

4.644 mg Sbst.: 11.350 mg CO₂, 2.280 mg H₂O. — 3.919 mg Sbst.: 4.89 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃ (Vieböck).

$C_{16}H_{16}O_6 = C_{14}H_{10}O_3(OCH_3)_2$. Ber. C 66.64, H 5.60, CH₃O 21.52.

Gef. C 66.66, H 5.49, CH₃O 21.51.

Der Vorlauf des Ketons wurde mit etwas warmem Wasser übergossen, wobei das Resorcin in Lösung ging, während das 2.4-Dimethoxy-benzylcyanid ungelöst blieb. Beim Abkühlen erstarrte das zuerst ölige Produkt krystallin, schmolz nach dem Trocknen über H₂SO₄ bei 73—74° und wurde, da es schwerer zugänglich war, bei einem neuen Versuch wieder eingesetzt.

[2-Oxy-4-methoxy-phenyl]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton(VI).⁷

0.12 g [2.4-Dioxy-phenyl]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton wurden mit äther. Diazomethanolösung, die aus 3 ccm Nitrosomethylurethan bereitet worden war, $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen. Nach dem Abtreiben des Äthers wurde bei 0.05 mm destilliert. Bei 170—180° Luftbad-Temp. ging ein fast farbloses Öl über, das nach einiger Zeit krystallisierte. Die Verbindung ließ sich aus Äther-Petroläther umlösen und schmolz sodann bei 114—115°. Die Ausbeute war fast quantitativ.

3.958 mg Sbst.: 7.09 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃ (Vieböck).

$C_{17}H_{18}O_6 = C_{14}H_9O_3(OCH_3)_3$. Ber. CH₃O 30.78. Gef. CH₃O 30.87.

7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavan (VII).

0.62 g [2-Oxy-4-methoxy-phenyl]-[2.4-dimethoxy-benzyl]-keton wurden in 20 ccm Ameisensäuremethylester gelöst und unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit 0.5 g fein zerschnittenem Natrium versetzt. Das Gemisch wurde unter öfterem Umschütteln bei Ausschluß von Feuchtigkeit 36 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Die trübe braune Lösung wurde mit Eis versetzt, mit Salzsäure (1:1) angesäuert und dann ausgeäthert. Der Extrakt wurde bei 0.02 mm im Luftbad übergetrieben. Neben einem bei 120—140° übergehenden Vorlauf destillierte bei 170—190° ein braunes Öl. Seine äther. Lösung wurde durch Ausschütteln mit 2-proz. wäßriger Kalilauge vom Ausgangsmaterial befreit. Das Ausschütteln wurde erst dann unterbrochen, als ein Auszug beim Ansäuern vollkommen klar blieb. Das so gereinigte Produkt wurde nochmals bei 0.02 mm und 190—200° (Luftbad) übergetrieben und schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 148—149°. Ausb. 0.25 g.

4.862 mg Sbst.: 12.305 mg CO₂, 2.290 mg H₂O.

$C_{18}H_{18}O_6$. Ber. C 69.20, H 5.17. Gef. C 69.03, H 5.27.

In ähnlicher Weise haben Harbhajan S. Mahal, Harcharan S. Rai und Krishnasami Venkataraman¹⁵⁾ die Synthese einer Anzahl von Isoflavonen durchgeführt und wir konnten uns überzeugen, daß die von diesen indischen Autoren angegebene Methode sich bestens bewährt.

7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavan (VIII).

0.1061 g 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavan wurden mit Wasserstoff bei Anwesenheit einer Palladium-Tierkohle-Suspension ent-

¹⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 1769.

sprechend einem Gehalt von 0.1 g Palladium hydriert. Mit diesem Katalysator haben F. Wessely und F. Prillinger¹⁶⁾ bei einer ähnlichen Reduktion erfolgreich gearbeitet. Nach $3\frac{1}{2}$ Stdn. war die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Ber. für 3 Doppelbindungen 22.8 ccm H_2 , gef. 23.9 ccm H_2 (0°, 760 mm). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wurde durch Behandeln mit verd. wäßr. Kalilauge von der Essigsäure befreit, mit Kochsalz getrocknet und abgedampft. Bei der Destillation im Luftbad ging bei 0.01 mm und 170—180° ein farbloses Öl über, das nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 88—89° schmolz. Ausbeute quantitativ. Bei einem Mikroversuch wurde auch die Hydrierung des Flavons zum Flavan bei Anwesenheit von Pd-Mohr mit bester Ausbeute durchgeführt.

5.016 mg Sbst.: 13.200 mg CO_2 , 2.960 mg H_2O .

$C_{18}H_{20}O_4$. Ber. C 71.96, H 6.72. Gef. C 71.77, H 6.60.

Oxydation des Dihydrohomopterocarpinmethyläthers zum 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-2.3-dihydro-isoflavan (IX).

0.132 g Dihydrohomopterocarpinmethyläther wurden in 4 ccm Eisessig gelöst und mit 0.18 ccm einer wäßrigen Lösung von CrO_3 , die durch Lösen von 0.64 g CrO_3 in wenig Wasser und Auffüllen auf 2 cm hergestellt worden war, versetzt. Das Reaktionsgemisch, in dem sich eine geringe ölige Trübung befand, wurde so lange auf der Maschine geschüttelt, bis die Flüssigkeit homogen war. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgezogen und die Essigsäure durch Waschen der äther. Lösung mit verd. wäßr. Kalilauge entfernt. Der beim Abdampfen der äther. Flüssigkeit verbliebene Rückstand wurde bei 0.02 mm im Luftbad übergetrieben. Nach dem Vorlauf bei 110—130° folgte bei 180—210° ein bräunliches, zähes Öl, das nach nochmaligem Destillieren im Hochvakuum aus Äther farblose Krystalle lieferte, welche bei 111—112° schmolzen. Ausb. 0.025 g.

1.576 mg Sbst.: 3.980 mg CO_2 , 0.800 mg H_2O .

$C_{18}H_{18}O_5$. Ber. C 68.76, H 5.77. Gef. C 68.87, H 5.68.

Katalytische Reduktion des 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy 2.3-dihydro-isoflavons zu 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavan.

0.012789 g des bei 111—112° schmelzenden Oxydationsproduktes des Dihydrohomopterocarpinmethyläthers, dem nach den folgenden Ergebnissen dieser Arbeit die Konstitution IX zukommt, wurden mit 5 ccm Eisessig und 0.02 g Pd-Mohr nach der Mikromethode von H. Bretschneider und G. Burger¹⁷⁾ hydriert. Nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. kam die Reaktion nahezu zum Stillstand und wurde abgebrochen. Die zur Umwandlung der Carbonylgruppe in den Methylenrest notwendige Menge Wasserstoff läßt sich für das eingesetzte Gewicht des Ausgangsmaterials zu 1825 cmm (0° und 760 mm) berechnen. Tatsächlich wurden 1877 cmm verbraucht. Nun wurde vom Pd abfiltriert, das Filter mit reichlich Äther nachgewaschen und die äther. Lösung zunächst mit Wasser und dann mit 2-proz. KOH ausgeschüttelt. Der beim Abdestillieren des Äthers verbliebene Rückstand ging bei 170—180° (Luftbad) und 0.02 mm als farbloses Öl über. Durch Umlösen aus Äther-Petroläther wurden farblose Krystalle erhalten, die bei 90° schmolzen. Im Gemisch mit dem synthetischen 7-Methoxy-2'.4'-dimethoxy-isoflavan vom Schmp. 88—89° trat keine Erniedrigung des Schmelzpunkts ein. Die Ausbeute war quantitativ.

¹⁶⁾ Monatsh. Chem. **72**, 197 [1938].

¹⁷⁾ Chem. Fabrik **10**, 124 [1937].