

**229. Yasuhiko Asahina und Masaiti Yasue:
Untersuchungen über Flechtenstoffe, LIII. Mitteil.: Synthese der
Oxy-divaricatinsäure und der Sekikasäure.**

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

(Eingegangen am 21. Mai 1935.)

Vor kurzem haben wir¹⁾ den Dimethyläther-sekikasäure-methylester synthetisiert. Will man die Sekikasäure selbst nach der gleichen Methode gewinnen, so muß man vor allem den Oxy-divaricataldehyd (IV) darstellen. Hierzu haben wir als Ausgangsmaterial den 1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-3.5-dimethyläther¹⁾ gewählt, dessen Anil (I) durch Einwirkung von Jodmethyl²⁾ über (II) und (III) in (IV) übergeführt werden sollte. Im Gegensatz zur heftigen Reaktion beim Kotarnin-anil wirkt das Jodmethyl auf das Anil (I) sehr langsam ein. Erst beim 4—5-stdg. Erhitzen scheiden sich aus der tief roten Jodmethyl-Lösung allmählich gelbe Krystalle (Schmp. 163—165⁰) ab, die sich auch bei längerem Erhitzen mit Jodmethyl nicht mehr ändern. Die von dem gelben Produkt befreite Jodmethyl-Lösung gibt beim Eindampfen tief rote Krystalle (Schmp. 136⁰), die beim Behandeln mit verd. Salzsäure den gewünschten entmethylierten Aldehyd (IV) und Anilin liefern, aber kein Methyl-anilin, das sich nach der Erklärung von Freund und Becker erwarten läßt. Man muß also der roten Substanz die Strukturformel (V) zuerteilen.

Dieses überraschende Resultat wurde sowohl durch Analyse der roten Krystalle (Schmp. 136⁰), als auch durch Rückbildung der letzteren (V) aus dem Aldehyd (IV) und Anilin bestätigt. Dagegen wird das gelbe Produkt (Schmp. 165⁰) durch Säuren glatt in den ursprünglichen *o*-Methoxy-aldehyd und Methyl-anilin gespalten, so daß ihm die Struktur (II) zukommt. Wird nun das Anil (I) in Jodmethyl gelöst, so bleibt die Lösung in der Kälte gelb. Wird aber eine Spur Anilin-Hydrojodid zugesetzt, so färbt sich die Lösung momentan rot. Hieraus folgt, daß der Erreger der Methyl-Abspaltung kein Jodmethyl, sondern Jodwasserstoff ist, der unter den gegebenen Bedingungen in wasser-freiem Zustande auf das *o*-ständige Methoxyl einwirken kann. Auf Grund dieser Ansicht haben wir das Anil (I) mit festem Anilin-Hydrojodid vermischt und ohne Zusatz von Jodmethyl auf dem Wasserbade erwärmt, wobei fast quantitativ das rote Anil (V) des entmethylierten Aldehyds erhalten wurde. Auch die gelben Krystalle (Schmp. 165⁰) (II) gehen beim Erwärmen mit Anilin in das rote Anil (V) über. Wahrscheinlich setzt sich dabei das gebundene Jodmethyl im Molekül von (II) mit Anilin unter Bildung von Methyl-anilin-Hydrojodid um, und dann wirkt der Jodwasserstoff des letzteren methyl-bspaltend ein.

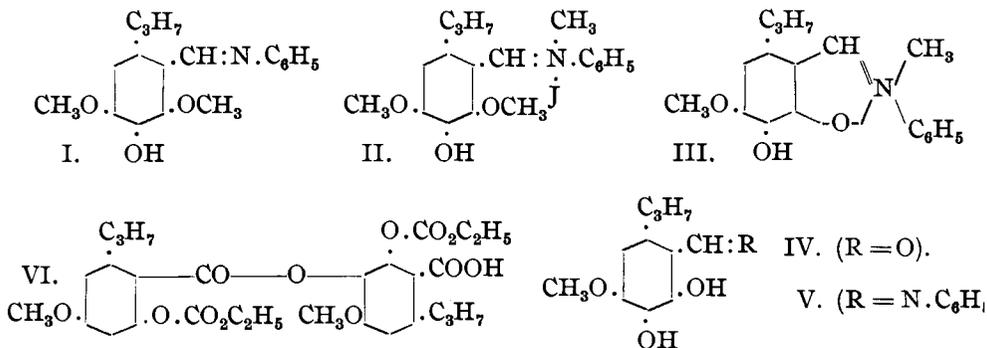
Demgemäß möchten wir den Mechanismus der Freund-Beckerschen Reaktion so deuten, daß das Jodmethyl zunächst mit dem aus dem Anil abgespaltenen (evtl. als Verunreinigung vorhandenen) Anilin das Methyl-anilin-Hydrojodid liefert und der so gebildete Jodwasserstoff methyl-bspaltend auf das Anil einwirkt. Als wir dann das Methyläther-salicylaldehyd-anil mit Anilin-Hydrojodid erwärmten, wurde zwar ein rotes Produkt erhalten, welches aber kein Salicylaldehyd-anil, sondern ein jodhaltiges, hochmolekulares Produkt war. Wahrscheinlich ist die Haftfestigkeit des *o*-Methyls im Methyl-

¹⁾ B. 68, 132 [1935].

²⁾ Freund u. Becker, B. 36, 1537 [1903].

äther-salicylaldehyd-anil stärker als in unserem Fall, so daß es in Gegenwart von Anilinsalz-Überschuß eher in das komplizierte Produkt übergeführt wird, wie z. B. Benzaldehyd-anil beim Erhitzen mit Anilinsalz Diaminotriphenylmethan ergibt.

Oxydiert man das Carbäthoxy-Derivat des Aldehyds (IV) mittels Permanganats zur Säure und verseift, so erhält man die Oxy-divaricatinsäure, die sich als identisch mit der aus Sekikasäure erhaltenen erwies. Kuppelt man das Carbäthoxy-divaricatinsäure-chlorid mit dem Aldehyd (IV) und oxydiert das Produkt nach vorherigem Carbäthoxylieren mit Permanganat, so erhält man Dicarbäthoxy-sekikasäure (VI), die beim Entfernen der Carbäthoxygruppe die Sekikasäure liefert.



Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Jodmethyl auf das Anil des 1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-3.5-dimethyläthers.

Zur Darstellung dieses Anils wird der Aldehyd mit der äquivalenten Menge Anilin auf dem Wasserbade erwärmt, wobei bald die Wasser-Abspaltung stattfindet. Wird das Produkt in wenig Alkohol gelöst, mit Wasser bis zur Trübung versetzt und stehen gelassen, so scheidet sich das Anil in Form von hellgelben, derben Tafeln vom Schmp. 86—87° ab. Ausbeute quantitativ.

3.515 mg Sbst.: 9.270 mg CO_2 , 2.105 mg H_2O . — 0.1833 g Sbst.: 7.49 ccm N (17.5°, 749.4 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 72.20, H 7.08, N 4.68.
 Gef. „ 71.92, „ 6.70, „ 4.65.

Man löst 5 g Anil in 10 ccm Jodmethyl und erhitzt die hellgelbe Lösung auf dem Wasserbade. Im Laufe von etwa 4 Stdn. scheiden sich aus der rot gewordenen Lösung gelbe Krystalle (A) aus, deren Menge 3.4 g beträgt.

1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-5-methyläther (IV).

Die von den gelben Krystallen (A) abfiltrierte, rote Jodmethyl-Lösung hinterläßt beim Verdampfen einen roten Rückstand, der beim Extrahieren mit heißem Benzol eine bedeutende Menge der gelben Krystalle (A) ungelöst zurückläßt. Aus der Benzol-Lösung scheiden sich beim Einengen rote, lange Blättchen aus, die, aus Benzol nochmals umgelöst, bei 135—136° schmelzen. Ausbeute 1 g. Sie sind in Alkohol, Benzol und Petroläther in der Kälte schwer-

bis unlöslich, in der Wärme ziemlich löslich und bilden das Anil des 1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-5-methyläthers.

4.660 mg Sbst.: 12.250 mg CO₂, 2.167 mg H₂O. — 0.1793 g Sbst.: 7.85 ccm N (18°, 749.5 mm).

C₁₀H₁₃O₃·CH:N·C₆H₅. Ber. C 71.58, H 6.66, N 4.91.
Gef. „ 71.69, „ 6.40, „ 4.96.

Wird das rote Anil mit verd. Salzsäure geschüttelt, so verwandelt es sich in gelbe Krystalle, die, aus Benzol umgelöst, hellgelbe Täfelchen vom Schmp. 98° bilden. Sie enthalten Krystall-Wasser, das im Vakuum bei 80° entweicht.

4.490 mg Sbst. (wasser-haltig): 9.902 mg CO₂, 2.700 mg H₂O. — 0.3533 g Sbst. (wasser-haltig): 0.0161 g Gewichts-Verlust (bei 80° im Vakuum).

C₁₁H₁₄O₄ + ½H₂O. Ber. C 60.27, H 6.84, H₂O 4.11.
Gef. „ 60.15, „ 6.73, „ 4.70.

Dieser Aldehyd ist in Chloroform und Aceton leicht löslich, in Benzol, Benzin und heißem Wasser etwas löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid schwarzgrün, mit Chloralkali vorübergehend grünlich. Mit Anilin zusammengebracht, liefert der Aldehyd wieder das rote Anil vom Schmp. 135—136°.

Die mit Salzsäure geschüttelte Anil-Lösung wird alkalisiert, ausgeäthert und der Äther-Extrakt (ein anilin-ähnlich riechendes Öl) mit Essigsäure-anhydrid erwärmt. Das so erhaltene Acetylderivat bildete farblose Krystalle vom Schmp. 115° (aus Wasser), und eine Mischprobe mit Acetanilid schmolz bei derselben Temperatur.

Gelbe Krystalle (A) (II): Die gelben Krystalle schmelzen bei 163—165° unt. Zers.; sie sind in Wasser, Alkohol und Aceton mit gelber Farbe löslich, in Äther, Benzin und Benzol fast unlöslich. Die gelbe wäßrige Lösung gibt mit Silbernitrat einen gelben Niederschlag und wird beim Erhitzen unter Entfärbung getrübt. Bei weiterem Kochen mit Jodmethyl wird die Substanz nicht verändert, sie liefert aber beim Erwärmen mit Anilin das rote Anil (V).

0.1073 g Sbst.: 0.0584 g AgJ. — 0.1575 g Sbst.: 3.70 ccm N (17°, 750.9 mm).

C₁₀H₂₄O₂NJ. Ber. N 3.17, J 28.78. Gef. N 2.68, J 29.41.

4.5 g der gelben Krystalle wurden mit kalter verd. Salzsäure 3 Stdn. geschüttelt und das Ungelöste aus Ligroin umkrystallisiert. Es bildete gelbe Tafeln vom Schmp. 95—96° und war identisch mit 1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-3.5-dimethyläther. Ausbeute 1.6 g. Das salzsaure Filtrat wurde alkalisiert, ausgeäthert und der Äther-Extrakt mit Essigsäure-anhydrid erwärmt. Das so erhaltene Acetylderivat bildete farblose Blättchen vom Schmp. 102° (aus Ligroin) und erwies sich als identisch mit *N*-Methylacetanilid.

Läßt man statt des reinen Jodmethyls mit Wasser gesättigtes Jodmethyl auf das Anil (I) einwirken, so erhält man das rote Anil (V) mit viel besserer Ausbeute.

Einwirkung von Anilin-Hydrojodid auf das Anil (I).

Wird 1½ g (1 Mol) Anil (I) mit 1.1 g (1 Mol) Anilin-Hydrojodid innig vermischt und die so entstandene, klebrige Masse auf dem Wasserbade erwärmt, so wandelt sie sich zunächst in eine tiefrote, dicke Flüssigkeit um und erstarrt dann krystallinisch. Beim Extrahieren mit heißem Alkohol wird daraus

das rote Anil (V) vom Schmp. 135—136° erhalten; Ausbeute 1.3 g = 91 % d. Th. Die Menge des Anilin-Hydrojodids läßt sich bis auf $\frac{1}{3}$ Mol herabsetzen, ohne daß dabei die Ausbeute an dem roten Anil beeinträchtigt wird.

Synthese der Oxy-divaricatinsäure.

1-Propyl-2-aldehydo-3,4-dicarbäthoxy-pyrogallol-5-methyläther: 1.2 g Propyl-pyrogallol-aldehyd-methyläther (IV) werden in 20 ccm Pyridin gelöst, auf -15° abgekühlt, mit 2 g Chlor-kohlensäure-äthylester tropfenweise und unter Umrühren versetzt und dann nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bei Raum-Temperatur in eiskalte 2-n. Salzsäure eingetragen. Das ausgeschiedene Öl wird ausgeäthert, die ätherische Lösung verdampft, der Rückstand mit wenig Alkohol umgerührt und das Ungelöste abgesaugt. Ausbeute 1.2 g. Aus Benzol umgelöst, bildet die Substanz ein farbloses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 67—68°, das in Chloroform leicht, in Alkohol und Benzol ziemlich löslich ist. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.543 mg Sbst.: 7.510 mg CO₂, 1.990 mg H₂O.

C₁₇H₂₂O₈. Ber. C 57.60, H 6.26. Gef. C 57.81, H 6.28.

Dicarbäthoxy-oxy-divaricatinsäure: 1 g des oben erhaltenen, carbäthoxylierten Aldehyds wird in 30 ccm Aceton gelöst und bei 40—50° mit 1 g Kaliumpermanganat (gelöst in 8 ccm warmem Wasser) versetzt. Dann wird die Lösung im Vakuum von Aceton befreit, durch Zusatz von wäßriger schwefliger Säure entfärbt und der hierbei entstandene Niederschlag (0.9 g) abfiltriert. Aus Benzol umkrystallisiert, bildet die Substanz ein farbloses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 128—129° und enthält 1 Mol. Krystall-Wasser, das beim Trocknen bei 80° entweicht. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 124—125°.

3.375 mg Sbst. (wasser-frei): 6.840 mg CO₂, 1.830 mg H₂O.

C₁₇H₂₂O₈. Ber. C 55.11, H 5.99. Gef. C 55.27, H 6.00.

0.1282 g Sbst. (wasser-haltig): 0.0051 g Gewichts-Verlust (bei 80 im Vakuum).

C₁₇H₂₂O₈ + H₂O. Ber. H₂O 4.63. Gef. H₂O 4.13.

Oxy-divaricatinsäure: 0.7 g der carbäthoxylierten Säure werden in 20 ccm *n*-Ammoniak gelöst, 2 Stdn. bei 20° stengelassen und dann angesäuert. Der Niederschlag (0.3 g) schmilzt schon in rohem Zustande bei 158°, wie es Nakao³⁾ für die Oxy-divaricatinsäure aus Sekikasäure angab. Nach dem Umlösen aus verd. Alkohol (3 Vol. Alkohol + 7 Vol. Wasser) bildet die synthetische Säure farblose Nadeln vom Schmp. 163—164°. Sie ist in Alkohol und Aceton leicht löslich, in Benzol ziemlich löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid dunkelgrün, mit Chlorkalk ultramarinblau.

4.030 mg Sbst.: 8.630 mg CO₂, 2.150 mg H₂O.

C₁₁H₁₄O₆. Ber. C 58.40, H 6.19. Gef. C 58.40, H 5.97.

Synthese der Sekikasäure.

Carbäthoxy-divaricatinsäure⁴⁾: 9.4 g Divaricatinsäure werden in 30 ccm Pyridin gelöst, auf -15° abgekühlt, mit 5.5 g Chlor-kohlensäure-äthylester versetzt, dann bei Raum-Temperatur 30 Min. stengelassen und in eiskalte 2-n. Salzsäure eingegossen. Der zuerst ölig ausgeschiedene Niederschlag erstarrt bald krystallinisch, abgesaugt wiegt er 12 g. Zur Reini-

³⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 1923, Nr. 496; C. 1925, II 1768.

⁴⁾ Nach der Methode von Einhorn: B. 44, 435 [1911].

gung wird das Produkt in Benzol gelöst und durch Zusatz von Petroläther gefällt, wobei farblose Blättchen vom Schmp. 101° erhalten werden. Ausbeute 10.5 g. Die Substanz ist in Alkohol, Aceton und Benzol löslich, in Petroläther fast unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Natriumbicarbonat-Lösung nimmt die Säure farblos auf.

4.035 mg Sbst.: 8.765 mg CO₂, 2.305 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O₆. Ber. C 59.54, H 6.43. Gef. C 59.24, H 6.39.

Carbäthoxy-divaricatsäure-chlorid: 1.4 g Carbäthoxy-divaricatsäure werden in 5 ccm Thionylchlorid gelöst, 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt und im Vakuum eindampft. Zur Entfernung des hartnäckig anhaftenden Thionylchlorids wird der Rückstand unter Zusatz von absol. Äther wiederholt im Vakuum eindampft. Das so erhaltene sirupöse Säure-chlorid ist in Äther, Benzol und Petroläther leicht löslich.

Dicarbäthoxy-sekikaaldehyd: Man löst 1 g 1-Propyl-2-aldehydo-pyrogallol-5-methyläther in 3 ccm Pyridin und setzt das Carbäthoxy-divaricatsäure-chlorid (aus 1.4 g Säure), in 5 ccm Pyridin gelöst, hinzu. Nach 1-tägigem Stehen wird das Gemisch in eiskalte 2-n. Salzsäure eingegossen, ausgeäthert und die Äther-Lösung nach dem Waschen mit Bicarbonat-Lösung verdampft. Der Rückstand wird nun in 7 ccm Pyridin gelöst, bei -15° mit 0.6 g Chlor-kohlensäure-äthylester versetzt, nach einigem Stehen in eiskalte 2-n. Salzsäure eingegossen, ausgeäthert und der Äther verdampft. Beim Umrühren mit wenig Alkohol wird der Rückstand krystallinisch. Ausbeute 0.55 g. Nach dem Lösen in Benzol und Fällen mit Petroläther bildet das Produkt ein farbloses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 136—137°. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.680 mg Sbst.: 8.355 mg CO₂, 1.880 mg H₂O.

C₂₈H₃₄O₁₁. Ber. C 61.51, H 6.27. Gef. C 61.92, H 5.72.

Dicarbäthoxy-sekikasäure: 1.5 g Dicarbäthoxy-sekikaaldehyd werden in 30 ccm Aceton gelöst, bei 40—50° mit 1 g Kaliumpermanganat (gelöst in 8 ccm warmem Wasser) versetzt, nach vollständigem Verbrauch des Permanganats im Vakuum von Aceton befreit und mittels schwefliger Säure entfärbt. Die hierbei ausgeschiedene Substanz (1.5 g) bildet nach dem Lösen in Chloroform und Fällen mit Petroläther farblose Nadeln, die bei 147—148° unt. Zers. schmelzen; eine Mischprobe mit dem Dicarbäthoxy-Derivat der natürlichen Sekikasäure schmilzt bei derselben Temperatur. Die Verbindung ist in Chloroform leicht, in Alkohol und Benzol schwer löslich, in Petroläther fast unlöslich; ihre alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.950 mg Sbst.: 8.505 mg CO₂, 2.035 mg H₂O.

C₂₈H₃₄O₁₂ + 1/2 H₂O. Ber. C 58.82, H 6.12. Gef. C 58.72, H 5.76.

Das Krystall-Wasser ließ sich durch Trocknen im Vakuum bei 80° nicht beseitigen.

Sekikasäure: 1 g Dicarbäthoxy-sekikasäure wurde in 20 ccm *n*-Ammoniak gelöst, in einer Wasserstoff-Atmosphäre 2 Stdn. bei 20° gehalten und dann angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag bildete nach wiederholtem Umlösen aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 143—144°. Eine Mischprobe mit der natürlichen Sekikasäure zeigte keine Schmp.-Depression.

3.915 mg Sbst.: 9.095 mg CO₂, 2.240 mg H₂O.

C₂₂H₂₈O₈. Ber. C 63.16, H 6.22. Gef. C 63.36, H 6.40.