

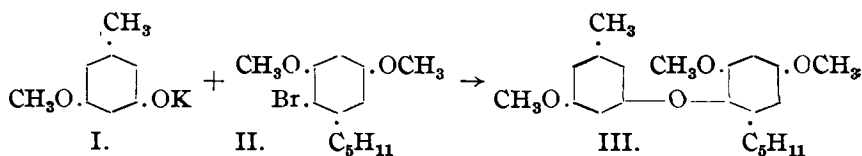
297. Yasuhiko Asahina und Hisasi Nogami: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LIV. Mitteil.: Über die Konstitution der Physodsäure (III. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 1. Juli 1935.)

Vor kurzem gelang es uns¹⁾, den Proto-physodon-trimethyläther, das Diphenyläther-Skelett der Physodsäure, rein zu isolieren, für den wir die Konstitutionsformel (III) aufgestellt haben. Um ihn nunmehr zu synthetisieren, mußte man vor allem eine ergiebigere Darstellungsmethode des Olivetols (1-Amyl-3,5-dioxy-benzol)²⁾ ausarbeiten. Vor einigen Jahren hat Mauthner³⁾ bei der Synthese des Divarins (1-Propyl-3,5-dioxy-benzol) das 3,5-Dimethoxy-propiofenon nach Clemmensen reduziert. Nach derselben Methode haben Asahina und Ihara⁴⁾ aus dem 3,5-Dimethoxy-acetophenon das 3,5-Dioxy-äthyl-benzol dargestellt, wobei die Ausbeute an dem Reduktionsprodukt nicht befriedigend war. Auch beim Reduzieren von 3,5-Dimethoxy-valerophenon nach Clemmensen konnten wir nur wenig Reduktionsprodukt fassen, dagegen ergab dasselbe Keton beim Reduzieren nach Kishner⁵⁾ in guter Ausbeute den Olivetol-dimethyläther, der durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure leicht in das Olivetol übergeführt wurde. Kuppelt man nun den Brom-olivetol-dimethyläther (II) mit Monomethyläther-orscin-Kalium (I), so erhält man den Proto-physodon-trimethyläther (III), dessen krystallisiertes Tribrom-Derivat sich als identisch mit dem von der Physodsäure abgeleiteten erwies.

In unserem Laboratorium hat man wiederholt die Erfahrung gemacht, daß die freien Orcin-Homologen durch 1 Mol. Brom in Monobrom-Derivate, durch mehr Brom aber in Tribromide übergeführt werden, während die Dimethyläther dieser Gruppe auch mit nur 1 Mol. Brom zur Bildung von Dibrom-Derivaten geneigt sind. Um also den Monobrom-olivetol-dimethyläther (II) zu gewinnen, haben wir das Olivetol zunächst in sein Monobrom-Derivat übergeführt und dieses dann in den Dimethyläther umgewandelt:



Beschreibung der Versuche.

[3,5-Dimethoxy-benzoyl]-propyl-essigsäure-äthylester.

42 g [3,5-Dimethoxy-benzoyl]-essigsäure-äthylester werden in 80 ccm absol. Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 3.83 g Natrium in 80 ccm Alkohol vermischt und unter Zusatz von 32 g Propyljodid auf dem Wasserbade 10 Stdn. gekocht. Dann wird der Alkohol verdampft, der Rückstand in viel Wasser gelöst, ausgeäthert und die ätherische Lösung wiederholt mit

¹⁾ B. 68, 77 [1935].

²⁾ vergl. B. 65, 379 [1932].

³⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 108, 275 [1924].

⁴⁾ Journ. Pharmac. Soc. Japan, Nr. 551, 28 [1928].

⁵⁾ C. 1914, I 1497.

verd. Natronlauge (A) geschüttelt. Die so erhaltene Äther-Lösung hinterläßt einen krystallinen Rückstand (45.2 g), der beim Umlösen aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 44—45° bildet. Die Substanz ist in den meisten Solvenzien leicht löslich, in Alkalilauge unlöslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

3.645 mg Sbst.: 8.690 mg CO₂, 2.380 mg H₂O.

C₁₆H₂₂O₆. Ber. C 65.27, H 7.54. Gef. C 65.02, H 7.31.

Die in die Natronlauge (A) übergegangene Substanz (etwa 1 g) erweist sich durch die Bildung des bei 153—154° schmelzenden Kondensationsproduktes⁶⁾ mit Phenyl-hydrazin als das Ausgangsmaterial ([3.5-Dimethoxy-benzoyl]-essigsäure-äthylester).

3.5-Dimethoxy-valerophenon.

5 g [3.5-Dimethoxy-benzoyl]-propyl-essigsäure-äthylester werden mit 15 ccm 6-proz. Schwefelsäure im Rohr 1 Stde. auf 195° erhitzt. Der Röhren-Inhalt wird in Äther gelöst, die Lösung mit verd. Natronlauge gewaschen und verdampft. Der Rückstand bildet bräunliche Prismen (3.1 g), die sich beim Umlösen aus Ligroin in farblose Nadeln vom Schmp. 42—43° verwandeln. Leicht löslich in den meisten Lösungsmitteln.

4.190 mg Sbst.: 10.810 mg CO₂, 2.980 mg H₂O.

C₁₃H₁₈O₃. Ber. C 70.23, H 8.17. Gef. C 70.36, H 7.96.

Semicarbazon: Farblose, rhombische Tafelchen vom Schmp. 204° (aus Alkohol).

4.515 mg Sbst.: 10.006 mg CO₂, 2.978 mg H₂O. — 2.000 mg Sbst.: 0.267 ccm N (21°, 752 mm).

C₁₄H₂₁O₃N₃. Ber. C 60.17, H 7.58, N 15.05.

Gef. „ 60.43, „ 7.38, „ 15.34.

3.5-Dimethoxy-1-*n*-amyl-benzol (Olivetol-dimethyläther).

5 g 3.5-Dimethoxy-valerophenon werden in 9 ccm Alkohol gelöst und mit 2.5 g Hydrazin-Hydrat versetzt; nach 2-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wird der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 g gepulvertem Kaliumhydroxyd vermischt und in einer Wasserstoff-Atmosphäre auf 220—245° (Badtemperatur) erhitzt. Im Laufe von 25 Min. hört die Stickstoff-Entwicklung auf. Dann wird das Produkt in Wasser gelöst, ausgeäthert und die Äther-Lösung verdampft. Der Rückstand bildet beim Destillieren eine farblose, dicke Flüssigkeit vom Sdp.₂ 114°. Ausbeute 4 g.

4.090 mg Sbst.: 11.220 mg CO₂, 3.370 mg H₂O.

C₁₃H₂₀O₂. Ber. C 74.94, H 9.68. Gef. C 74.82, H 9.22.

Dibrom-Derivat: Dargestellt durch Zufügen von Brom zur Eisessig-Lösung des Olivetol-dimethyläthers bis zur bleibenden, braunen Färbung. Farblose Nadeln vom Schmp. 74.5—75.5° (aus Methanol).

5.840 mg Sbst.: 6.040 mg AgBr.

C₁₃H₁₈O₂Br₂. Ber. Br 43.67. Gef. Br 44.01.

3.5-Dioxy-1-*n*-amyl-benzol (Olivetol).

3.5 g 3.5-Dimethoxy-1-*n*-amyl-benzol werden unter Zusatz von wenig rotem Phosphor mit 40 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$)

⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 107, 105 [1924].

2 Stdn. gekocht. Dann wird die Lösung mit dem 3-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Auszug wird zunächst mit Soda-Lösung, dann mit verd. Natronlauge geschüttelt, die letztere angesäuert und ausgeäthert. Der beim Verdampfen der Äther-Lösung verbleibende Rückstand bildet nach dem Umlösen aus 500 ccm heißem Wasser farblose Blättchen oder Nadeln vom Schmp. 40—41°. Ausbeute 2.1 g. Aus der Mutterlauge gewinnt man noch 0.4 g derselben Krystalle. Eine Mischprobe mit wasser-haltigem Olivetol zeigt keine Schmp.-Depression.

0.0755 g Sbst.: 0.0069 g Gewichts-Verlust im Vakuum bei 100°.

$C_{11}H_{16}O_2 + H_2O$. Ber. H_2O 9.10. Gef. H_2O 9.14.

4.020 mg Sbst. (wasser-frei): 10.770 mg CO_2 , 3.120 mg H_2O .

$C_{11}H_{16}O_2$. Ber. C 73.29, H 8.96. Gef. C 73.07, H 8.68.

Monobrom-Derivat: 4 g (1 Mol.) Olivetol werden in 25 ccm 80-proz. Essigsäure gelöst und allmählich mit einer Eisessig-Lösung von 1.69 g ($1/2$ Mol.) Brom unter Kühlung versetzt. Dann wird die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Soda neutralisiert und ausgeäthert. Das so erhaltene Monobrom-olivetol bildet beim Umlösen zunächst aus heißem Wasser, dann aus verd. Essigsäure farblose Nadeln vom Schmp. 60—61° (wasser-haltig). Ausbeute etwa 2 g. In der wäßrigen Mutterlauge bleibt etwas Olivetol zurück. Das in heißem Wasser schwerlösliche Produkt besteht hauptsächlich aus Dibrom-olivetol mit Spuren von Tribromid, worauf wir später zurückkommen werden.

Im Exsiccator aufbewahrt, verflüssigen sich die Krystalle vom Schmp. 61° unter Wasser-Abgabe. Sie sind in den meisten Solvenzien leicht löslich; die alkohol. Lösung färbt sich mit Chlorkalk violettrot.

11.30 mg Sbst. (wasser-haltig): 1.35 mg Gewichts-Verlust (bei 60°).

$C_{11}H_{16}O_2Br + 2H_2O$. Ber. H_2O 12.21. Gef. H_2O 11.95.

3.349 mg Sbst. (wasser-frei): 6.215 mg CO_2 , 1.660 mg H_2O . — 3.840 mg Sbst. (wasser-frei): 2.82 mg AgBr (nach Carius).

$C_{11}H_{16}O_2Br$. Ber. C 50.96, H 5.84, Br 30.85.

Gef. „ 50.61, „ 5.55, „ 31.24.

Monobrom-olivetol-dimethyläther: 2 g rohes Brom-olivetol wurden in Alkalilauge gelöst und einige Zeit in der Wärme mit Dimethylsulfat digeriert. Das so erhaltene Produkt ergab beim Destillieren unter 2 mm Druck 1.6 g einer zwischen 135—155° siedenden Fraktion, die ohne weiteres zur folgenden Synthese angewandt wurde.

Synthese des Proto-physodon-trimethyläthers.

Wir lösten 0.17 g Kalium in 6 ccm absol. Methanol, fügten 0.62 g Orcin hinzu und destillierten das Methanol im Vakuum vollständig ab. Dann gaben wir 1.3 g Brom-olivetol-dimethyläther und 0.05 g Kupferbronze hinzu und erhitzen das Gemisch in einer Wasserstoff-Atmosphäre zunächst 2 Stdn. auf 180°, dann 2 Stdn. auf 200° und schließlich 1 Stde. auf 220°. Die Schmelze wurde mit Aceton extrahiert, die Aceton-Lösung verdampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die in Aceton unlösliche Substanz wurde mit verd. Natronlauge extrahiert und der alkalische Auszug mit Äther geschüttelt. Die vereinigten Äther-Lösungen wurden verdampft und der Rückstand in Petroläther aufgenommen. Die in Petroläther lösliche Substanz wurde zunächst der gewöhnlichen Dampf-Destillation unterworfen,

bis etwa 41 Wasser übergegangen waren, dann der Rückstand mit überhitztem Dampf (120—130°) destilliert, bis das Destillat klar geworden war, wobei etwa 800 ccm Wasser übergingen. Der nicht-flüchtige Rückstand wurde mit Äther extrahiert und die beim Verdampfen des Äthers verbleibende Substanz nochmals in Petroläther aufgenommen. Der letztere Extrakt wog nach vollständigem Trocknen 0.15 g und lieferte, im Hochvakuum destilliert, ein farbloses, bei 160—200° siedendes Öl (0.09 g), das sich in konz. Schwefelsäure mit grüner Farbe löste. Beim Behandeln mit Brom in Eisessig wurde ein krystallinisches Bromid erhalten, das nach dem Umlösen aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. 126—127° bildete und in der Mischprobe mit dem Tribrom-proto-physodon-trimethyläther aus Physodsäure keine Schmp.-Depression zeigte.

4.335 mg Subst.: 6.935 mg CO₂, 1.685 mg H₂O — 5.310 mg Subst.: 5.110 mg AgBr (Mikro-Carius). — 3.570 mg Subst.: 4.230 mg AgJ (Zeisel).

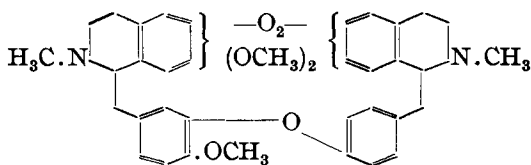
C₁₈H₁₆OBr₃(OCH₃)₃. Ber. C 43.38, H 4.24, Br 41.27, CH₃O 16.02.
Gef. „ 43.63, „ 4.35, „ 40.95, „ 15.64.

298. Heisaburo Kondo und Ichiro Keimatsu: Bemerkung zur Konstitution des Phaeanthins.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 1. Juli 1935.)

Während der Untersuchungen des Cepharanthins und des später entdeckten Iso-tetrandrins (Berbamin-methyläther) aus *Stephania cepharantha* Hayata¹⁾ gelang es uns ganz unerwartet, die Konstitution des Phaeanthins aufzuklären.

Santos ermittelte für das Phaeanthin die Zusammensetzung C₃₇H₃₈O₆N₂ und erteilte ihm die folgende Formel²⁾:



Unsere Analysen und die Methoxyl-Bestimmung des Phaeanthins³⁾ (auch des Phaeanthin-A-methins³⁾) stimmten aber besser mit der Formel C₃₈H₄₂O₆N₂ = C₃₄H₃₀O₂N₂(OCH₃)₄ überein, so daß diese Base wohl mit Tetrandrin und vielleicht auch mit dem Berbamin-methyläther (Iso-tetrandrin)⁴⁾ und Oxy-acanthin-methyläther isomer ist.

Vergleicht man Phaeanthin mit Tetrandrin⁵⁾ (s. die Tabelle), so erkennt man, daß diese beiden Basen optische Antipoden sein müssen:

¹⁾ H. Kondo u. I. Keimatsu, Journ. Pharmac. Soc. Japan 1934, 629, 1935, 636, 637. ²⁾ A. C. Santos, B. 65, 474 [1932].

³⁾ Diese kostbaren Präparate wurden uns freundlicherweise von Hrn. Prof. Dr. A. C. Santos zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm zu herzlichstem Dank verpflichtet sind. ⁴⁾ ebenda. ⁵⁾ H. Kondo u. K. Yano, A. 497, 90 [1932].