

Auch in der Reihe der Dihalogen-äthylene, bei denen von Homologie, allerdings nur im Sinne des Mendelejeffschen Systems, die Rede sein kann, scheint etwas Ähnliches Platz zu greifen, denn in der folgenden, nach Molekulargewichten geordneten Reihe:

CHCl : CHCl	97,	CHCl : CHBr	147,	CHCl : CHJ <sup>5)</sup>	188,
CHBr : CHBr	186,	CHBr : CHJ	233,	CHJ : CHJ	280

sind es eigentümlicherweise gerade 2 gleich schwere Moleküle, nämlich Dibrom-äthylen und Chlor-jod-äthylen, die gegenüber den anderen durch ihr stark erhöhtes Isomerisations- (Reaktions-) Bestreben ausgezeichnet sind, wie wenn an dieser Stelle der Reihe ein Maximum der Umwandlungsgeschwindigkeit läge.

Ob diese Analogie ein Zufall ist oder einen naturwissenschaftlichen Sinn hat — man denke z. B. an die Döbereinersche Triaden-Regel — muß späterer Forschung vorbehalten bleiben.

### 233. Franz Faltis, Kurt Kadiera und Ferdinand Doblhammer: Über die Konstitution des Chondodendrins.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Institut in Wien.]

(Eingegangen am 15. April 1936.)

In der letzten Mitteilung über die Konstitution des Iso-chondodendrins<sup>1)</sup> habe ich (F.) die Absicht ausgesprochen, den glatt verlaufenden Abbau der inaktiven Methinbase zur 5-Vinyl-2.3-dimethoxy-1.1'-diphenyläther-6.4'-dicarbonsäure durch Ozonisierung, Oxydation des Chlormethylates des dabei entstandenen Dimethylamino-dialdehyds zur Säure und Verkochen mit Lauge auch auf die Begleitalkaloide des Iso-chondodendrins in Radix Pareirae anzuwenden. Ich wollte so Einblick in das Isomerieverhältnis der Basen aus der Menispermacee Chondrodendron platyphyllum (St. Hil.) Miers bekommen und feststellen, daß sie sich alle dem von mir aufgestellten Bauprinzip der Doppel-Isochinolin-Alkaloide<sup>2)</sup> unterordnen. Die experimentellen Grundlagen dafür hatten St. Goldschmidts Versuche<sup>3)</sup> über die Einwirkung von PbO<sub>2</sub> auf *o*-Kresol und die Aufklärung der Konstitution des Cocclaurins (I), des Alkaloids von Cocculus laurifolius D. C. aus derselben Pflanzenfamilie durch Kondo<sup>4)</sup> geboten. Das Prinzip besteht in der Annahme, daß im pflanzlichen Organismus durch enzymatische Dehydrierung Hydroxylwasserstoff aus einer Cocclaurin-Molekel und gleichzeitig ein Kernwasserstoff in *o*-Stellung zum phenolischen Hydroxyl einer zweiten Molekel verschwinden, was zur Bildung eines Diphenyläthers führt. (Die konkurrierende *p*-Stellung ist hier besetzt.) Das isoliert stehende Hydroxyl am Kern B, das für Cocclaurin im Gegensatz zum Normaltyp der Isochinolin-Alkaloide (OH in *p*- und *m*-Stellung) charakteristisch ist, scheint besonders zu dieser Verknüpfung zu neigen. Die Vorstellung hat sich als sehr fruchtbar erwiesen.

<sup>1)</sup> H. van de Walle, Bull. Soc. chim. Belg. **1925**, 360.

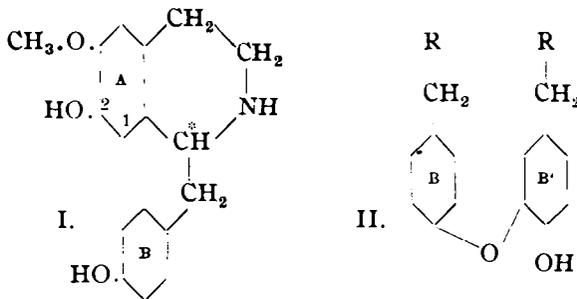
<sup>2)</sup> F. Faltis u. H. Dieterich, B. **67**, 231 [1934].

<sup>3)</sup> F. Faltis u. H. Frauendorfer, B. **68**, 808 [1930]; F. Faltis, S. Wrann u. E. Kühas, A. **479**, 71 [1933].

<sup>4)</sup> St. Goldschmidt, E. Schutz u. H. Bernard, A. **478**, 1 [1930].

<sup>5)</sup> H. u. T. Kondo, Journ. pharmac. Soc. Japan **48**, 166; C. **1929** I, 1112.

Dem Dauricin aus *Menispermum dahuricum* D. C. wurde von mir in den 3 zitierten Arbeiten die Doppelformel  $C_{38}H_{44}O_6N_2$  (II) zuerteilt, die sich durch Eingreifen des phenolischen Hydroxyls aus B in die *o*-Stellung zum OH in B' der zweiten Coclaurin-Molekel ergibt. Die Aufstellung der Strukturformel folgte aus den Ergebnissen der japanischen Entdecker dieses Alkaloids<sup>5)</sup>, welche bei der Oxydation der inaktiven Methinbase neben *m*-Hemipinsäure dieselbe 2-Methoxy-1.1'-diphenyläther-5.4'-dicarbonsäure erhielten, die etwas früher E. Späth<sup>6)</sup> durch oxydativen Abbau aus Oxy-acanthin dargestellt und synthetisiert hatte. Kondo blieb merkwürdigerweise bei der von ihm aufgestellten Formel  $C_{19}H_{23}O_3N$ , eines methylierten Coclaurins, bis er sich auf Grund einer geglückten Synthese der inaktiven Methinbase meiner Formulierung anschloß<sup>7)</sup>.



In dem eben besprochenen Bis-coclaurin kann die Dehydrierung an den hydroxyl-tragenden Benzolkernen der beiden Isochinolingruppen noch ein zweites Mal vor sich gehen unter Bildung eines großen O-Hetero-Ringes, der aus Tetraedermodellen spannungsfrei aufgebaut werden kann. Es ergeben sich so zwei Möglichkeiten: Eingreifen des Hydroxyls aus 2 in 1' oder des Hydroxyls aus 2' in 1. Diese beiden sind realisiert im Oxy-acanthin und Berbamin, den Alkaloiden von Berberis-Arten aus der den Menispermaceen nahestehenden Familie der Berberideen. Dies hat F. v. Bruchhausen in Anwendung meines Aufbauprinzips vorhergesagt<sup>8)</sup> und durch Teilsynthesen bewiesen<sup>9)</sup>. Vorher hat schon E. Späth<sup>6)</sup> auf Grund der Richtigstellung der Bruttoformel und der Auffindung der bereits erwähnten Diphenyläther-dicarbonsäure die Idee ausgesprochen, daß im Oxy-acanthin ein Doppel-Isochinolin-Alkaloid mit 2 Diphenyläther-Bindungen vorliege, ohne eine bestimmte Annahme über die Lage der zweiten Sauerstoffbrücke im noch nicht erfaßten Teil der Molekel zu machen.

Während sich bei den bisher besprochenen Pflanzenbasen der dimolekulare Aufbau aus den Ergebnissen des Abbaues von selbst ergibt, liegt der Fall beim Iso-chondodendrin ganz anders. Dieses wurde von mir als erstes Beispiel eines Isochinolin-Alkaloids mit „Diphenyläther-Bindung“, ja als erstes Naturprodukt dieser Art — wenn man vom Gentisin und ähnlichen

<sup>5)</sup> H. Kondo u. Z. Narita, Journ. pharmac. Soc. Japan **49**, 103; C. **1929** II, 1926; H. Kondo u. K. Yano, Journ. pharmac. Soc. Japan **50**, 26; C. **1930** II, 407.

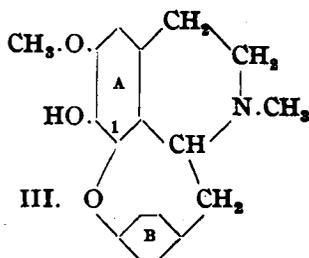
<sup>6)</sup> E. Späth u. I. Piki, B. **62**, 2254 [1929].

<sup>7)</sup> H. Kondo, Z. Narita u. Sh. Uyeo, B. **68**, 519 [1935].

<sup>8)</sup> F. v. Bruchhausen u. P. H. Gericke, Arch. Pharmaz. **269**, 115 [1931].

<sup>9)</sup> F. v. Bruchhausen, H. Oberembt u. A. Feldhaus, A. **507**, 144 [1933].

Xanthonen absieht — im Jahre 1921<sup>10)</sup> erkannt. Die als einziges Produkt des oxydativen Abbaues erhaltene Säure erwies sich als Dimethoxy-diphenyläther-tricarbonsäure, da sie bei der Kalischmelze glatt in *p*-Oxy-benzoessäure und eine Trioxy-benzoessäure (unter Verlust von CO<sub>2</sub>) zerfiel. Als erste Substanz dieser Art wurde die daraus durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung entstehende Dicarbonsäure synthetisiert<sup>11)</sup>; später wurde auf Grund der am hiesigen Institute gesammelten Erfahrungen auch die Synthese der 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5.6.4'-tricarbonsäure selbst mit H. Fraendorfer<sup>2)</sup> durchgeführt. Alle Abbauergebnisse an diesem Alkaloid hätten sich sehr schön mit der Vorstellung vereinigen lassen, daß hier intramolekular am Coclaurin Diphenyläther-Bindung nach dem oben besprochenen Prinzip unter Bildung von III eingetreten ist. Stereochemische Bedenken, die mich schon beim ersten Versuch einer Formelaufstellung für das Alkaloid veranlaßt hatten, das Eingreifen der Sauerstoffbrücke von B nach 1 abzulehnen<sup>10)</sup>, führten uns 1932 dazu, die Verdoppelung der Formel durchzuführen und das Iso-chondodendrin unter die Bis-coclaurinbasen einzureihen. Der symmetrische Aufbau kommt dadurch zustande, daß zuerst Eingreifen des Hydroxyls aus B nach 1' einer zweiten Coclaurin-Molekel stattfindet, worauf das Hydroxyl aus B' in 1 eingreifend den Ring schließt.



Das Hauptalkaloid der Pareira-Wurzel ist das krystallisierende Chondodendrin ( $[\alpha]_D: \pm 330^\circ$  in Pyridin), das daraus von M. Scholtz<sup>12)</sup> 1899 unter dem Namen Bebeerin in der linksdrehenden Form dargestellt wurde, nachdem er es kurz vorher aus dem Bebeerinum purum des Handels gewonnen hatte<sup>13)</sup>. Später fand er in der Wurzel die rechtsdrehende und die racemische Form auf. Daß der Name Bebeerin nicht berechtigt ist, weil das Bebeerinum purum von E. Merck seit Ende der 90-er Jahre aus Radix Pareirae hergestellt wurde, und die amorphen Alkaloide des Bebeerubaumes (*Nectandra Rodiaei* Schomb., Lauraceen) nie einwandfrei mit dem amorphen Alkaloiden der alten Autoren aus Radix Pareirae identifiziert worden waren, habe ich schon seinerzeit dargelegt<sup>10)</sup>. Die alten Bearbeiter (Flückiger usw.) dürften das amorphe  $\beta$ -Chondodendrin in Händen gehabt haben; dieses wurde von mir 1913 im Bebeerinum purum Merck entdeckt ( $[\alpha]_D: +29^\circ$  in Alkohol,  $-25^\circ$  in Pyridin)<sup>14)</sup>, 1914 von M. Scholtz aus Radix Pareirae gewonnen<sup>15)</sup>, beide Male an Stelle des normalerweise auftretenden Isomeren. Im Sinne der heutigen Auffassung als Doppelalkaloide mit 2 Asymmetriezentren dürfte es sich um 2 Diastereomere handeln: ++ (— —) im krystallisierenden, +— (— +) im  $\beta$ -Chondodendrin. Scholtz konnte noch zeigen, daß beide Alkaloide beim Behandeln mit Essigsäure-anhydrid dasselbe inaktive unbasische (also auch am Stickstoff acetylierte) Produkt liefern<sup>16)</sup>. Es war also beim Löslösen des Stickstoffes von den Asymmetriezentren die Verschiedenheit verschwunden. Auch der Hofmannsche Abbau müßte zu

<sup>10)</sup> F. Faltis u. F. Neumann, Monatsh. Chem. **42**, 311 [1921].

<sup>11)</sup> F. Faltis u. A. Troller, B. **61**, 345 [1928].

<sup>12)</sup> Arch. Pharmaz. **237**, 199 [1899].

<sup>13)</sup> Arch. Pharmaz. **236**, 530 [1898].

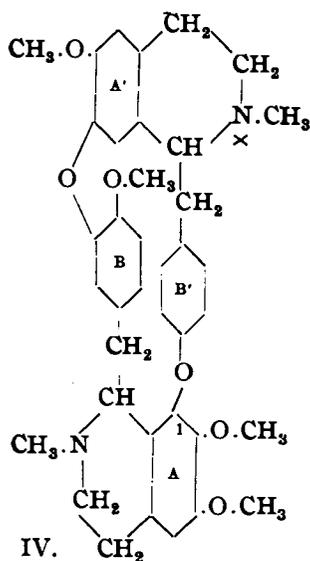
<sup>14)</sup> Monatsh. Chem. **38**, 873 [1912].

<sup>15)</sup> Arch. Pharmaz. **252**, 513 [1914].

<sup>16)</sup> Arch. Pharmaz. **251**, 136 [1913].

demselben inaktiven  $\alpha, \alpha'$ -Methin führen (als  $\alpha$ -Methine werden in dieser Gruppe von Alkaloiden jene *des*-Basen bezeichnet, die sich unter Verschwinden des Asymmetriezentrums bilden, als  $\beta$ -Methine die optisch aktiven). Doch sind darüber keine Untersuchungen angestellt worden.

E. Späth wies dann nach<sup>17)</sup>, daß Curin, welches R. Böhm<sup>18)</sup> neben dem quartären Tubo-curarin aus Tubo-Curare isoliert hatte, identisch mit *l*-Chondodendrin (*l*-Bebeerin) ist. Dies beweist wohl, daß für die Gewinnung dieser Curare-Sorte Chondrodendron-Arten oder nahe verwandte Menispermaceen verwendet werden, wie dies auch Späth andeutet, und nicht, wie Kondo<sup>19)</sup> annimmt, daß Chondodendrin sich auch in Strychnos-Arten bildet. Die Loganiaceen-Basen zeigen in ihrem Aufbau keinen Zusammenhang mit den Benzyl-isochinolin-Alkaloiden, deren Bildung auf eine Gruppe verwandter Pflanzenfamilien beschränkt ist, in deren Mittelpunkt die Papaveraceen, Berberideen und Menispermaceen stehen. Späth konnte die Bruttoformel Böhm's ( $C_{18}H_{19}O_3N$ ) bestätigen, woraus die Isomerie zum Iso-chondodendrin folgt; auch sonst zeigte sich weitgehende Analogie<sup>20)</sup>. Bei der Kalischmelze erhielt er aus Bebeerin wie Böhm Protocatechusäure, daneben *p*-Oxybenzoesäure. Da bei der Oxydation von *O*-Methyl-bebeerin mit  $KMnO_4$  keine Anis- oder Veratrumsäure erhalten wurde, zog Späth den Schluß, daß auch hier ein *p*-Oxy-benzyl-Rest diphenyläther-artig eingebaut sei und dachte an einen der Formel III entsprechenden Aufbau. Das Auftreten der Protocatechusäure bei der Kalischmelze führte er damals auf Oxydation der *p*-Oxy-benzoesäure zurück.



In einer späteren Arbeit<sup>21)</sup> berichtet Späth über Beobachtungen, die ihn veranlaßten, das Curin in die Klasse der Doppelalkaloide einzureihen, wie das bereits für das Iso-chondodendrin geschehen war. Er beschrieb ein Monojod-methylat des Curin-dimethyläthers und einen Monomethyläther des Curins mit der verdoppelten Formel  $C_{36}H_{38}O_8N_2$ . Bei der Oxydation des stickstoff-freien Produktes, welches durch zweimaligen Hofmannschen Abbau des Curin-dimethyläthers erhalten worden war, fand er dieselbe Diphenyläther-tricarbonsäure, die wir ebenso aus dem Iso-chondodendrin gewonnen hatten. Damit war zur Hälfte der Aufbau der Molekel festgelegt und die Möglichkeit gegeben, den Rest der Protocatechusäure in die Formel einzubauen. Er stellte daher die Strukturformel IV für den Dimethyläther des Curins zur Diskussion unter Betonung des Umstandes, daß keine bestimmte Angabe über Anordnung der Methoxyl-

<sup>17)</sup> E. Späth, W. Leithe u. F. Ladeck, B. 61, 1698 [1928].

<sup>18)</sup> Arch. Pharmaz. 235, 660 [1897].

<sup>19)</sup> H. Kondo u. M. Tomita, Arch. Pharmaz. 274, 66 [1936].

<sup>20)</sup> bezügl. des Abbaues nach Emde bei Alkaloiden vergl. außer Zitat 10, F. Faltis, u. M. Krauß, Monatsh. Chem. 42, 377 [1921]; F. Faltis u. Th. Herzko, Monatsh. Chem. 43, 255 [1922].

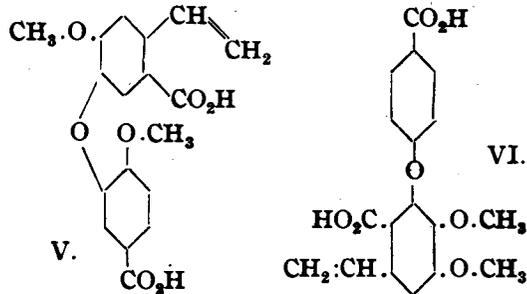
<sup>21)</sup> E. Späth u. F. Kuffner, B. 67, 55 [1934].

Reste und der Diphenyläther-Bindung in der linken Molekelhälfte gemacht werden solle.

Die Annahme Späths erschien uns gerade in dieser Form sehr wahrscheinlich zu sein, da sie vollständig unserem Aufbauprinzip folgt. Das Hydroxyl aus B' greift wie im Iso-chondodendrin in 1-Stellung der zweiten Coclaurin-Molekel ein, worauf der Ringschluß hier unsymmetrisch derart erfolgt, daß das Hydroxyl aus A' zur *o*-Stellung der Hydroxylgruppe in B die Sauerstoffbrücke schlägt.

Tatsächlich ergab die eingangs erwähnte Art des Abbaues die Richtigkeit dieser Konstruktion. Während die Leistung der Methode beim Iso-chondodendrin in der guten Ausbeute an einheitlicher Vinyl-dicarbonensäure bestand, lag sie hier in der Bildung von zwei, in gleicher Menge auftretenden Isomeren. Das inaktive  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-chondodendrimethin gab bei der Ozonisierung ein Gemisch zweier Dimethylamino-dialdehyde, die nicht isoliert, sondern sofort in die Chlormethylate übergeführt wurden. Durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  zur Säure und Verkochen mit verdünnter Lauge wurde ein hälftiges Gemisch zweier isomerer Dicarbonensäuren erhalten, die bei der Ableitung

aus IV die Formel V und VI besitzen mußten. Die eine davon war in der Tat identisch mit jener, die als einziges Spaltstück aus Iso-chondodendrin erhalten worden war<sup>1)</sup> und besaß daher Formel VI. Der isomere Begleiter war durch seine Schwerlöslichkeit leicht davon zu trennen. Daß er wirklich nach V aufgebaut

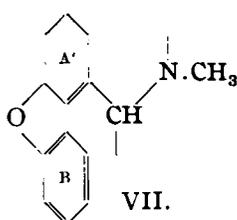


ist, zeigte die Decarboxylierung und die darauf folgende Oxydation des Vinyl-diphenyläthers zur Säure. Sie erwies sich als identisch mit der 2,2'-Dimethoxy-1,1'-diphenyläther-4-carbonsäure, die zu diesem Zweck auf dem üblichen Weg durch Kondensation von *o*-Brom-anisol mit Vanillin-säure-methylester nach Ullmann aufgebaut wurde. Um den Beweis zu vervollständigen, soll noch die Säure V zur Tricarbonensäure oxydiert werden, deren Synthese bereits in Angriff genommen ist.

Die größte Schwierigkeit bei diesem Alkaloid lag im komplizierten Ablauf des Hofmannschen Abbaues und in der Isolierung der richtigen inaktiven Methinbase. Gleichzeitig brachte er allein schon einen schönen Beweis für das Vorliegen eines Doppelalkaloids und den unsymmetrischen Aufbau desselben. Die Methylierungsmethode war die gleiche wie beim Iso-chondodendrin (Dimethylsulfat in großem Überschuß und 30-proz. Natronlauge in wäßriger Lösung); bei diesem wurde aber nie die Bildung abnormaler Methinbasen beobachtet. Allerdings trat auch hier immer Geruch nach Trimethylamin auf, aber präparativ machte sich die Nebenreaktion nicht geltend. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol wurde als schwerlösliches Produkt immer das inaktive  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-iso-chondodendrimethin in guter Ausbeute gefaßt. Auch beim Chondodendrin wurde beim Umlösen des Methinbasen-Gemisches aus Alkohol ein inaktives, schwerlösliches Methin erhalten (mikrokrystallin, Schmp. 218°). Es erwies sich aber bei der Titration als einsäurige

Base von Äquiv.-Gew. über 600. Der Hofmannsche Abbau erster Stufe war also an einer Hälfte der Molekel schon bei der Methylierung eingetreten, die Halb-*des*-Base wurde wieder aufmethyliert und gab bei der Verkochung unter Abgabe von Trimethylamin ein inaktives Methin, das kurz als  $\alpha$ -Nor-methin bezeichnet werden möge.

Das in der alkohol. Mutterlauge enthaltene Basengemisch wurde in etwas mehr als der berechneten Menge  $n\text{-H}_2\text{SO}_4$  gelöst, die Basen durch 3 aufeinander folgende Zusätze von  $n\text{-NaOH}$  in annähernd gleichen Anteilen zur Fällung gebracht und in Äther aufgenommen. Die krystallisierenden Anteile der ersten Fällung erwiesen sich als einheitlich. Durch Umlösen aus Alkohol wurde sie in diamantglänzenden, schweren Krystallen erhalten, Schmp.  $155^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +136^\circ$ . Die auffallend schwache Base war so zusammengesetzt wie die erst erwähnte und ist als  $\beta$ -Nor-methin aufzufassen. Eines der beiden



Stickstoffatome ist also besonders beweglich; da beim Iso-chondodendrin kein Anzeichen dafür zu bemerken war, ist es wohl das in Formel IV mit  $\times$  gekennzeichnete. Unter dem lockenden Einfluß der (im Iso-chondodendrin nicht auftretenden) Atomgruppierung VII steht wohl nur das unmittelbar benachbarte asymmetrische Kohlenstoffatom, nicht aber die andere Haftstelle des Stickstoffatoms. Beide Nor-methine entstammen

daher dem schon bei der Methylierung gebildeten  $\alpha'$ -Halbmethin.

Aus der zweiten Fällung wurden bis jetzt noch keine einheitlichen Methinbasen isoliert; es wurden immer Mischkrystallisationen von annähernd konstantem, positiven Drehvermögen erhalten. Mittlerweile war die interessante Arbeit von H. King<sup>22)</sup> über das Tubo-curarin erschienen, in der er auch den Hofmannschen Abbau des Chondodendrins (Bebeerins) beschreibt. Bei seiner milderen Methylierungs-Methode (methylalkohol. Kalilauge und  $\text{JCH}_3$ ) gewann er die normalen Methinbasen, von denen er 2 annähernd rein erhielt, ohne sie näher zu untersuchen. Zur Erfassung der Isomeren bediente er sich der Überführung der einzelnen Fraktionen in die Jodmethylate, da diese keine Mischkrystalle bilden. Er isolierte so *inakt.* O-Methyl-bebeerin-jodmethylat A und B und *d-O*-Methyl-bebeerin-jodmethylat. Auf diesem Weg konnten wir dann zeigen, daß inaktives Jodmethylat B und das rechtsdrehende Jodmethylat aus der zweiten Fraktion zu erhalten sind. Die Eigenschaften des schwerer löslichen inaktiven Salzes (kurze Prismen, die beim Herausnehmen aus der methylalkohol. Mutterlauge sofort weiß und undurchsichtig werden) stimmen vollständig mit der Beschreibung Kings überein; ebenso der Drehwert des anderen, nicht verwitternden, rechts drehenden Jodmethylats.

In der dritten Fällung fanden wir als erstes und zweites Krystallinat der ätherischen Lösung das gesuchte  $\alpha, \alpha'$ -Methin auf. Die Eigenschaften des daraus dargestellten Jodmethylates stimmen mit der Beschreibung überein, die King für sein *inakt.* Jodmethylat A gibt. Im Filtrat vom  $\alpha, \alpha'$ -Methin konnten wir nach der Jodmethylat-Methode wieder das Vorhandensein von inaktivem Methin B und rechtsdrehendem Methin (vermutlich  $\beta, \alpha'$ -Methin) nachweisen. (Alle aktiven Methinbasen drehen nicht nur in organischen Lösungsmitteln, sondern auch in saurer Lösung nach rechts).

<sup>22)</sup> Journ. chem. Soc. London 1935, 1381.

King faßt die beiden inaktiven Methine A und B als geometrische Isomere auf, also beide als  $\alpha, \alpha'$ -Methin, die sich durch die Verteilung der Substituenten an einer der beiden entstehenden Äthylenbrücken unterscheiden. Diese Auffassung, die auch stereochemisch möglich ist, soll durch die Ozonisierung des Methins B überprüft werden, ebenso die Konstitution der beiden abnormalen Methinbasen.

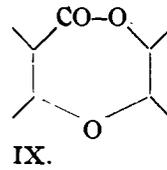
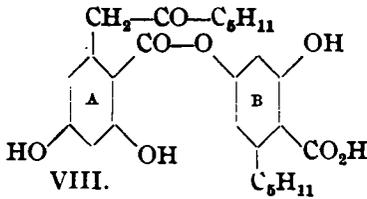
Wenn unsere Ansicht richtig ist, daß das schwach drehende  $\beta$ -Chondodendrin das Diastereomere (+ —) des hochaktiven Chondodendrins (+ +) darstellt, so wäre das *O*-Methyl-tubo-curarin-jodid, das nach King in demselben Verhältnis zum *O*-Methyl-bebeerin-jodmethylat steht, zugleich der Methyläther des  $\beta$ -Chondodendrin-jodmethylates. Wir hätten diese Frage gern geklärt, vor allem auch das Verhältnis der beiden Chondodendrine zueinander endgültig festgesetzt; aber obwohl wir drei verschiedene Sendungen Radix Pareirae von Gehe untersuchten, konnten wir nie das amorphe  $\beta$ -, sondern immer nur, und zwar sehr reichlich, das stark drehende krystallisierende Chondodendrin isolieren. Auf jeden Fall ist der hohe positive Drehwert des *O*-Methyl-tubo-curarin-jodids ( $[\alpha]_{5461}$ : +262° für das Ion nach King) sehr auffallend, wenn man ihn mit dem des *d*-*O*-Methyl-chondodendrin-jodmethylates vergleicht, für das wir tiefere Werte gefunden haben, obwohl diese Substanz 2 rechtsdrehende Asymmetriezentren besitzen soll ( $[\alpha]_{5461}$ : +236° für das Ion).

Die Auffassung Kings, daß im Tubo-curarin das diastereomere System vorliegt, stützt sich auf die Beobachtung, daß er beim Hofmannschen Abbau neben den 3 erwähnten, auch aus dem Bebeerin erhaltenen Jodmethylaten (2 inaktive, 1 rechtsdrehendes) in geringer Menge ein viertes, linksdrehendes auffand. Die zugrunde liegende Base wäre als  $\alpha, \beta'$ -Methin zu bezeichnen.

Den Antipoden von Kings  $\alpha, \beta'$ -Methin konnten wir ebensowenig wie er im Methinbasen-Gemisch auffinden, welches beim Hofmannschen Abbau von Chondodendrin entsteht; dasselbe gilt für das vierte mögliche Isomere, das  $\beta, \beta'$ -Methin. Überhaupt dürfte nach dem, was über die Beweglichkeit des mit  $\times$  bezeichneten Stickstoffatoms gesagt wurde, die Bildung von  $\beta'$ -Methinen stark in den Hintergrund treten.

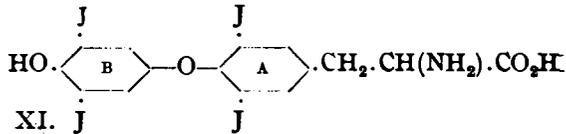
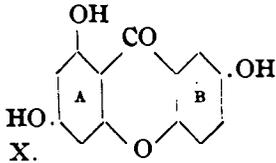
Zum Schluß sei noch bemerkt, daß das besprochene Aufbauprinzip bei Naturprodukten, die sich vom Diphenyläther ableiten, ausnahmslos zu gelten scheint. Irgend eine andere Vorstellung über die Bildung von Diphenyläthern im Organismus, etwa derart, wie der Chemiker solche Produkte synthetisch bereitet, ist unvereinbar mit unserem Wissen über die Hilfsmittel der Zelle. Besonders interessant in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse die Y. Asahina in seinen eingehenden Untersuchungen über Flechtenstoffe beim Studium der „Depsidone“ erhielt, wie er die Flechtendepside mit Diphenyläther-Bindung nennt. Es fiel ihm hierbei auf, daß in nahe verwandten Flechtenarten einmal Depside auftreten, dann Depsidone, die sich von jenen durch Dehydrierung ableiten. So fand er z. B. in *Parmelia olivetorum* Nyl. Olivetorsäure (VIII), in *P. physodes* (L.) Ach. Physodsäure (IX)<sup>23)</sup>. Asahina denkt daher an das Vorliegen einer biochemischen Gesetzmäßigkeit.

<sup>23)</sup> Y. Asahina u. H. Nogami, B. 68, 77 [1935]; vergl. auch Y. Asahina u. F. Fuzikawa, B. 68, 80 [1935].



Die Gesetzmäßigkeit liegt in der Mischdehydrierung von Phenolen, wie wir sie bei der Bildung der Bis-coclaurin-Alkaloide vor sich gehen sehen haben, nur daß hier die *p*-Stellung der *o*-Stellung den Rang abläuft. Depsidone bilden sich aus den Depsiden immer dann, wenn das phenolische Hydroxyl aus A eine Brücke zur *p*-Stellung des phenolischen OH im Kern B schlagen kann.

Dasselbe Bild wie die Depsidone zeigen die ältest bekannten Beispiele dieser Art, nämlich die Xanthone, etwa das Gentisin (X).



Aber auch ein biochemisch so bedeutungsvoller Prozeß wie der Aufbau von Thyroxin (XI) geht nach diesem Prinzip vor sich. Das Hormon, dessen Konstitution 1926 von C. R. Harington aufgeklärt wurde, läßt in seiner Strukturformel die Bildung aus Dijod-tyrosin (A) erkennen, dessen phenolisches Hydroxyd in die *p*-Stellung zum OH des Dijod-phenols (B) eingreift, welches aus einer zweiten Molekel Dijod-tyrosin durch Abbau unter Verlust der Seitenkette entstanden ist.

### Beschreibung der Versuche.

Für *d*-Chondodendrin ( $[\alpha]_D: +330^\circ$  in Pyridin) wurde auch das spezif. Drehungsvermögen in Chloroform bestimmt und dieselbe Differenz wie beim  $\beta$ -Chondodendrin zwischen den Werten für die Lösung in Pyridin und Alkohol ( $-25^\circ$ ,  $+29^\circ$ ) gefunden.

$$[\alpha]_D: +262.8^\circ \quad (\alpha_D: +3.92^\circ, c = 1.492, l = 1 \text{ dm}).$$

Diese Differenz ist wohl, wie schon seinerzeit angenommen, auf Salzbildung des Phenols mit Pyridin zurückzuführen. Sie verringert sich demgemäß auch stark beim *d*-Chondodendrin-dimethyläther. Dieser, eine amorphe Substanz, durch Behandeln des Alkaloids mit überschüssigem Diazomethan gewonnen, ist schon von Späth dargestellt worden.

5.507, 7.505 mg Sbst. (bei  $100^\circ$  im Vak. z. Konstanz getrocknet): 10.54, 14.40 ccmm  $n_{30}^D$ - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösg.

$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{N}_2$ . Ber. OCH<sub>3</sub> 19.94. Gef. OCH<sub>3</sub> 19.79, 19.84.

$[\alpha]_D: +335.0^\circ$  in Pyridin  $(\alpha_D: +3.36^\circ, c = 1.002, l = 1 \text{ dm})$ .

$[\alpha]_D: +314.5^\circ$  in Chloroform  $(\alpha_D: +3.46^\circ, c = 1.100, l = 1 \text{ dm})$ .

Durch 2-stdg. Erhitzen von 1 g dieser Substanz mit 15 ccm Jodmethyl in methylalkohol. Lösung wurde das *d*-O-Methyl-chondodendrin-jodmethylat dargestellt. Es schied sich aus den Lösungen in Methylalkohol und Wasser beim Erkalten als gallertige Masse ab, die nicht zur Krystallisation zu bringen war. Das Salz ist in Wasser schwerer löslich, als King für das isomere O-Methyl-tubocurarin-jodid angibt. Für die Bestimmung des Drehungsvermögens mußte daher eine kleinere Konzentration als 1.0 genommen werden.

0.0785 g Sbst. (bei 100° im Vak. z. Konstanz getrockn.): 1) 5.16 ccm  $n_{D,20}$ -KJ<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-Lösg., 2) 5.30 ccm  $n_{D,20}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>24)</sup>.

C<sub>66</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. Ber. J 28.01. Gef. J<sup>1)</sup> 27.81; 2) 28.94.

[α]<sub>D,20</sub>: +170° in H<sub>2</sub>O, = +236° für das Ion (α<sub>D,20</sub>: +1.935, c = 0.2848, l = 4 dm).  
 [α]<sub>D,20</sub>: +147.5° „ „ „ = +205° „ „ „ (α<sub>D,20</sub>: +1.68°, c = 0.2848, l = 4 „).  
 [α]<sub>D</sub>: +137° „ „ „ = +190° „ „ „ (α<sub>D</sub>: +0.78°, c = 0.2848, l = 2 „).

Zum Vergleich mit dem Tubocurarin-chlorid von King sei noch daspezif. Drehungsvermögen für *d*-Chondodendrin-chlormethylat (wasserfrei) angegeben. Die Substanz wurde aus dem Jodmethylat durch Umsetzung mit Chlorsilber gewonnen und aus Methylalkohol in kleinen, weißen Krystallen erhalten.

[α]<sub>D,20</sub>: +190° in H<sub>2</sub>O, = +212° für das Ion (α<sub>D,20</sub>: +3.41°, c = 0.896, l = 2 dm).  
 [α]<sub>D,20</sub>: +165° „ „ „ = +184° „ „ „ (α<sub>D,20</sub>: +2.96°, c = 0.896, l = 2 „).  
 [α]<sub>D</sub>: +160° „ „ „ = +178° „ „ „ (α<sub>D</sub>: +1.43°, c = 0.896, l = 1 „).

### Überführung des *d*-Chondodendrins in die *des*-Basen.

Je 30 g Chondodendrin wurden in 375 ccm Wasser suspendiert, unter Durchleiten von Wasserstoff 24.5 ccm 30-proz. Natronlauge und 46 ccm Dimethylsulfat zugegeben und, ohne zu kühlen, das Abklingen der Reaktion abgewartet. Nach weiterem Zusatz von 18.6 ccm der Lauge und 35 ccm Dimethylsulfat fügte man nach eingetretener Beruhigung so oft 1 bis 2 ccm Lauge hinzu, bis die alkalische Reaktion 10 Min. bestehen blieb, wozu etwa 35 ccm Lauge nötig waren. Dieselbe Operation wurde mit 18.6 ccm der Lauge und 35 ccm des Methylierungsmittels wiederholt; der portionenweise Zusatz der Lauge betrug jetzt etwa 20 ccm. Hierauf wurde die Lösung durch Zusatz von Wasser und 970 ccm 30-proz. Lauge auf 2900 ccm Gesamtvolumen gebracht und 4—5 Stdn. im Ölbad erhitzt. Das Methinbasen-Gemisch schied sich zuerst ölig ab und erstarrte bald zu hellbraunen Klumpen. Rohausbeute 27—28 g. 6 Partien wurden gemeinsam aufgearbeitet. Durch Umlösen aus Alkohol wurden 14 g *inakt.* α-Nor-dimethyl-chondodendrimethin gewonnen. Zur Reinigung wurde die Substanz mit Alkohol, in dem sie praktisch unlöslich ist, im Wasserbade ausgekocht. Weißes, mikrokrySTALLINES Pulver vom Schmp. 217—218° (nach Erweichen bei etwa 214°). Der Mischschmp. mit α, α'-Dimethyl-iso-chondodendrimethin vom Schmp. 205° zeigte deutliche Depression.

<sup>24)</sup> Die von Hrn. Doz. Vieböck ausgeführte Titration entspricht in ihrem Wesen der JCN-Methode von R. Lang; nur ist die Blausäure durch Malonsäure ersetzt. 1) 2HJ + HJ<sub>2</sub> + 3 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> → 3 C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>4</sub>J + 3 H<sub>2</sub>O. Die Jod-malonsäure läßt sich mit Thiosulfat austitrieren: 2) C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>4</sub>J + 2 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> → Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + NaJ + C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + NaCl. Da die Substanz in Spuren freies Jod enthält, mußte der zweite exakte Wert etwas zu hoch sein.

9.770 mg Sbst. (bei 110° z. Konstanz getrockn.): 1.627 ccm  $n_{100}$ -HCl (Mikro-Kjeldahl, Dr. C. Brecher<sup>25)</sup>); 6.182 mg Sbst.: 1.064 ccm  $n_{100}$  HCl (Mikro-Kjeldahl). — 7.392 mg Sbst.: 14.93 ccm  $n_{80}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösng. (nach Zeisel-Vieböck).

C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N. Ber. N 2.31, OCH<sub>3</sub> 20.50, Äquiv.-Gew. 605.31.  
Gef. „ 2.33, 2.41, „ 20.89.

Eine Titration mit Bromkresolpurpur (Doz. Vieböck) ergab ein annähernd stimmendes Äquivalent-Gewicht, war aber ungenau infolge Schwerlöslichkeit der Substanz.

1 mg Sbst. in 1 ccm konz. Schwefelsäure: in der Kälte fahl bräunlich-rot, beim Erhitzen in der Flamme nach 25 Sek. feurig kirschrot, nach 45 Sek. tief erdbraun.

(Beim  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Dimethyl-iso-chondodendrimethin, daß sich in der Kälte tief-braunrot löste, schlug die Farbe unter diesen Bedingungen nach 25 Sek. langem Erhitzen in tiefes reines Blau um, das sich auch bei weiterem Erhitzen durch 20 Sek. nicht änderte und wochenlang anhielt.)

Die Gewinnung des rechtsdrehenden  $\beta$ -Nor-dimethyl-*d*-chondodendrimethins wurde bereits kurz angegeben. Da die ätherische Lösung der ersten Fällung mit Lauge nicht krystallisierte, wurde das Lösungsmittel verjagt; beim Umlösen des Rückstandes aus Alkohol wurden krystalline Krusten erhalten, die von einer amorphen Hauptmasse, in die sie eingebettet waren, getrennt wurden. Durch wiederholtes Umlösen der amorphen Masse konnten so insgesamt etwa 20 g krystallisierende Substanz von ziemlich konstantem Drehungsvermögen erhalten werden, die wir aus Alkohol umlöst. Die Menge des Lösungsmittels muß so groß gewählt werden, daß es beim Abkühlen nicht zur raschen Abscheidung eines Öles kommt. Dann erscheinen langsam schöne Krystalle vom Schmp. 154—155°, die beim Erwärmen auf 105° keinen Gewichtsverlust aufweisen. Die harten Krystalle zeigen prächtige blaue Triboluminiszenz (13 g).

10.246 mg Sbst. (bei 110° z. Konstanz getrockn.): 1.687 ccm  $n_{100}$ -HCl; 8.949 mg Sbst.: 1.526 ccm  $n_{100}$ -HCl (Mikro-Kjeldahl Dr. C. Brecher). — 5.304 mg Sbst.: 10.77 ccm  $n_{80}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (nach Zeisel-Vieböck). — 11.600, 17.460 mg Sbst.: 0.192, 0.289 ccm  $n_{10}$ -HCl (Bromkresolpurpur, Mikrobürette in 0.002 ccm eingeteilt, Doz. Vieböck); 26.825 mg Sbst.: 0.442 ccm  $n_{10}$ -HCl (Bromphenolblau in 60—70-proz. Alkohol beim Endpunkt, sonst wie oben).

C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N. Ber. N 2.31, OCH<sub>3</sub> 20.50, Äquiv.-Gew. 605.31.  
Gef. „ 2.31, 2.39, „ 21.00, „ 604, 604.5, 607.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +136.3° in Chloroform ( $\alpha$ <sub>D</sub>: +2.12°,  $c$  = 1.556,  $l$  = 1 dm).

Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure wie bei  $\alpha$ -Nor-methin, nur ist die Lösung in der Kälte etwas violettstichig.

Das Jodmethylat dieser *des*-Base wurde wie die Jodmethylate aller anderer Methinbasen durch Auflösen, bzw. Suspendieren von 1 g in 40 ccm Methylalkohol und 2-stdg. Erhitzen mit 5 ccm Jodmethyl am Rückflußkühler dargestellt. Das schwerlösliche Salz begann sich schon nach 10 Min. abzuscheiden. Es ist farblos und kleinkrystallin.

6.133 mg Sbst. (bei 110° z. Konstanz getrockn.): 9.66 ccm  $n_{80}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösng. (Zeisel-Vieböck).

C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>NJ. Ber. OCH<sub>3</sub> 16.61, J 16.99. Gef. OCH<sub>3</sub> 16.29.  
(C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub>. „ „ 13.28, „ 27.17).

Eine J-Bestimmung nach Vieböck-Brecher<sup>26)</sup> gab einen annähernd stimmenden Wert, war aber infolge Schwerlöslichkeit der Substanz ungenau.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +48° in 50-proz. Methylalkohol ( $\alpha$ <sub>D</sub>: +0.12°,  $c_{\text{maximal}}$  = 0.251,  $l$  = 1 dm).

<sup>25)</sup> C. Brecher, Wien. klin. Wchschr. 1936 (im Druck).

<sup>26)</sup> F. Vieböck u. C. Brecher, Pharmaz. Monatsh. 10, 191 [1929].

$\alpha$ ,  $\alpha'$ -Dimethyl-chondodendrimethin.

Die Substanz schied sich in großen Krystallen bei starkem Einengen der ätherischen Ausschüttelung der 3. Fällung mit Lauge ab (14 g) und war optisch inaktiv, während die Mutterlauge nach rechts drehte. Für die Analysen wurde die Methinbase aus Äther umkrystallisiert, in dem sie sehr schwer löslich ist. Charakteristisch ist das Erscheinen dieser Methinbase, wenn ihre Lösung in verdünnter Säure alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt wird. Die Substanz krystallisiert dann unter dem Lösungsmittel in beständigem, durchsichtigen, rhombischen Täfelchen, die 3 Mol. Krystallwasser enthalten und unscharf zwischen 80—93° schmelzen.

Gew.-Verlust bei 120° 7.85% (ber. 7.67 für  $C_{46}H_{46}O_8N_2 + 3 H_2O$ ). Im Wasser-Trockenschrank wurden nur 2  $H_2O$  abgegeben (4.97%, ber. 5.12%). Hierbei hinterblieb eine glasige, etwas von Krystallen durchsetzte Masse, die unscharf wie früher schmolz; in der Capillare zeigte sich deutlich Krystallbildung oberhalb 100°, manchmal fast vollständiges Durchkrystallisieren bei etwa 120°. Die neue Krystallisation schmolz bei 133°. Bei längerem Erhitzen dieser Masse (Monohydrat) auf 120° wurde sie fast vollständig fest und schmolz dann bei 134—135° klar durch.

Auch aus wenig Benzol ließ sich die Base gut umkrystallisieren; die durchsichtigen Säulen wurden aber sofort trübe, als sie aus dem Lösungsmittel genommen wurden. Sie enthalten Krystallbenzol, welches sie in etwa 14 Tgn. bei Zimmertemperatur vollständig abgaben; Gew.-Verlust 9.74%, ber. für  $C_{46}H_{46}O_8N_2 + C_6H_6$  10.72% (die Beobachtung begann 1 Tg. nach der Herausnahme aus dem Lösungsmittel). Der Schmp. der Substanz lag auch nach dem Erhitzen auf 100 oder 120° unscharf bei 80—93°, dem amorphen Zustand entsprechend.

Eine Mischung des bei 134—135° schmelzenden  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Methins mit dem rechtsdrehenden  $\beta$ -Nor-methin vom Schmp. 155° zeigte eine Erniedrigung des Schmp. auf 122—129°.

8.811 mg Sbst. (bei 70° im Vak. z. Konstanz getrockn.): 2.611 ccm  $n_{D,100}$ -HCl; 6.095 mg Sbst.: 1.747 ccm  $n_{D,100}$ -HCl (Mikro-Kjeldahl, Dr. C. Brecher). — 8.530 mg Sbst.: 15.735 ccm  $n_{D,100}$ - $Na_2S_2O_3$  (nach Zeisel-Vieböck). — 13.160 mg Sbst.: 0.405 ccm  $n_{D,10}$ -HCl (Bromkresolpurpur, Doz. Vieböck).

$C_{46}H_{46}O_8N_2$ . Ber. N 4.31, OCH<sub>3</sub> 19.08, Äquiv.-Gew. 325.19.  
Gef. „ 4.15, 4.02, „ 19.07, „ „ 325.0.

Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: in der Kälte braunrot, beim Erhitzen in der Flamme nach 20 Sek. intensiv kirschrot, nach 45 Sek. tief braunviolett.

Das Jodmethylat dieser Methinbase bildete, aus Methylalkohol umkrystallisiert, durchsichtige, zu lockeren Drusen vereinigte, manchmal verbreiterte Nadelchen, die sich beim Aufbewahren nicht änderten.

Überführung der  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Methinbase in die Vinyl-dicarbonensäuren.

Die Ozonisierung der Methinbase (9 g in 266 ccm wäßrig-schwefelsaurer Lösung) wurde unter genau denselben Bedingungen wie beim Isochondodendrin<sup>1)</sup> in einem Siemensschen Oz-5-Apparat durchgeführt. Jede Partie von 50 ccm schwefelsaurer Lösung mußte etwa 1.5 Stdn. dem Ozonstrom ausgesetzt werden, bis Ammoniakzusatz keine Fällung mehr hervorrief. Durch Ausäthern der sauren Lösung konnten wir 0.08 g Nebenprodukte entfernen. So wurden 8.085 g öliges Dimethylamino-dialdehyd gewonnen, den wir in der üblichen Weise in das Jodmethylat (Gewichtszunahme gleich der berechneten) und dann in das Chlorid überführten.

7.09 g Chlormethylat wurden in Wasser gelöst und mit 190 g einer 4-proz. wäßrigen Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach 12-stdg. Stehen

wurde filtriert und der Manganschlamm gut gewaschen. Die so gewonnene Flüssigkeit wurde auf ein Volumen von 285 ccm gebracht, mit 15 g NaOH versetzt und die Lösung 3 Stdn. im Ölbade verkocht, wobei starke Trimethylamin-Entwicklung eintrat. Die Lösung wurde im Schütteltrichter mit Salzsäure stark angesäuert; von der dichten Fällung ging aber nur ein Teil in den Äther. Als dessen Rest wurden 1.787 g Säure A erhalten. Der äther-unlösliche Anteil wurde abgesaugt, zur Reinigung in Lauge gelöst, mit Salzsäure gefällt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade mit 200 ccm Wasser ausgelaugt, in dem er praktisch unlöslich war. So wurden 1.669 g der isomeren Vinyl-dicarbonssäure B gewonnen, insgesamt 3.456 g, entsprechend einer Ausbeute von 58% d. Th. Der ätherlösliche Anteil enthielt noch etwas Säure B, so daß gleiche Mengen beider Isomeren erfaßt wurden.

Aus A wurde durch 8-maliges Auskochen mit 200 ccm H<sub>2</sub>O und Einengen auf etwa 40 ccm die 5-Vinyl-2.3-dimethoxy-1.1'-diphenyläther-6.4'-dicarbonssäure (VI) rein erhalten (die Anwesenheit des schwer löslichen Anteiles erschwerte am Schlusse sehr das Herausholen des wasserlöslichen). Die Fraktionen erwiesen sich durch Schmelzpunkt und Mischschmp. als untereinander und mit der aus Iso-chondodendrin erhaltenen identisch: Schmp. 195° (nach geringem Erweichen bei 192°) Schmp. der Säure aus Iso-chondodendrin 193° (190°), Mischschmp. 194.5° (191°).

Durch Decarboxylierung und Oxydation des Vinylkörpers wurde 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5-carbonsäure erhalten.

Die Substanz stimmte in allen Eigenschaften mit der aus Iso-chondodendrin gewonnenen überein; der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. Dasselbe gilt für den daraus durch Behandeln mit Diazomethan gewonnenen Methylester.

Die äther-unlösliche isomere Vinyl-dicarbonssäure B war auch in siedendem Alkohol äußerst schwer löslich. Sie schmolz bei 264—265° unter Zersetzung.

2.080, 1.987 mg Sbst. (bei 100° im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> z. Konstanz getrockn.): 4.805, 4.565 mg CO<sub>2</sub>, 0.955 mg H<sub>2</sub>O. — 0.01603 g Sbst.: 9.19 ccm n<sub>100</sub>-KOH.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 62.76, H 4.69, Äquiv.-Gew. 172.07.  
Gef. „ 63.00, 62.66, „ 5.13, „ „ 174.4.

Die Decarboxylierung wurde diesmal in ganz kleinen Portionen durchgeführt, weil dann die Ausbeute wesentlich besser wurde. Je 0.2 g Substanz wurden in 10 ccm Chinolin gelöst und nach Zusatz von 1 g Naturkupfer C  $\frac{1}{2}$  Stde. im Ölbade eben zum lebhaften Sieden erhitzt. So konnten aus 1 g Säure 0.575 g Vinylkörper erhalten werden, entspr. 77% d. Th. Das ölige Produkt wurde in 30 ccm reinstem Aceton gelöst und unter Eiskühlung durch partienweisen Zusatz von 1.77 g feingepulvertem KMnO<sub>4</sub> oxydiert. Die Aufarbeitung geschah wie l. c.<sup>1)</sup> beschrieben. Die Rohsäure wurde in wenig Methylalkohol gelöst und in die 5-fache Menge siedenden Wassers ausgegossen. So erhielten wir 0.2335 g reine 2.2'-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-4-carbonsäure in Nadeln vom Schmp. 163.5° (nach Erweichen bei 160°). Sie glich in allen Eigenschaften der synthetisch dargestellten; der Mischschmp. zeigte keine Depression. Dagegen schmolz eine häftige Mischung mit der Monocarbonssäure aus Iso-chondodendrin (Schmp. 160°) zwischen 126—138°. Dieselbe Depression zeigte auch eine Mischung der gleich zu beschreibenden

synthetischen Säure mit der von Dieterich<sup>1)</sup> aufgebauten 2.3-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-5-carbonsäure.

0.01990 g Sbst. (bei 100° im Vak. z. Konstanz getrockn.): 7.02 ccm  $n_{100}^{\circ}$ -KOH.  
 $C_{18}H_{14}O_5$ . Ber. Äquiv.-Gew. 274.11. Gef. Äquiv.-Gew. 283.4.

Der durch Behandeln mit Diazomethan gewonnene Methylester wurde nur ölig erhalten; dies entspricht den Eigenschaften des synthetischen Esters, der auch erst nach Monaten Ansätze zur Krystallisation zeigte und nach einjährigem Stehenlassen vollständig erstarrte.

### Synthese der 2.2'-Dimethoxy-1.1'-diphenyläther-4-carbonsäure<sup>27)</sup>.

Als Ausgangssubstanzen wurden *o*-Brom-anisol und Vanillinsäure-methylester gewählt. Das *o*-Brom-anisol wurde aus *o*-Anisidin nach Sandmeyer gewonnen. Da genauere Angaben in der Literatur fehlen, hielten wir uns hierbei an die Vorschrift von H. Erdmann zur Überführung von Anilin in Brom-benzol<sup>28)</sup>. Aus 24.6 g *o*-Anisidin (0.2 Mol.), das im Vakuum bei 110° ausfraktioniert worden war, wurden so 12 g reines *o*-Brom-anisol als Öl vom Sdp. 221—223° erhalten.

Die Vanillinsäure (Schmp. 207—208°) wurde aus Eugenol-acetat durch Oxydation mit wäßriger Kaliumpermanganat-Lösung bei 70° nach Tiemann<sup>29)</sup> und Verseifung der so gewonnenen Acetyl-vanillinsäure vom Schmp. 141—142° mit Kalilauge dargestellt. Der Vanillinsäure-methylester (Nadeln vom Schmp. 62—63°) wurde nach Matsumoto<sup>30)</sup> durch Sättigen der methylalkohol. Lösung der Vanillinsäure mit HCl-Gas bereitet.

Die Kondensation nach Ullmann wurde nach der üblichen Vorschrift<sup>1)</sup> mit 1.0231 g Kalium, 4.7648 g Vanillinsäure-methylester und 9 g *o*-Brom-anisol unter Zusatz von 1 g Naturkupfer C und 0.5 g wasserfreiem Kupferacetat durchgeführt. Auch die Aufarbeitung geschah in schon beschriebener Weise. Der rohe Ester (3.8 g) wurde als syropöse Masse erhalten, die nicht krystallisierte. Er wurde daher in methylalkohol. Lösung mit 2-*n*. Lauge verseift. Nach Verjagen des Alkohols wurde zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Salzsäure stark angesäuert und die ausfallende Säure in Äther aufgenommen. Die rohe Säure (3.5 g) wurde durch Lösen in wenig Alkohol und Ausgießen in heißes Wasser in Gestalt feiner weißer Nadeln (2.2 g) rein erhalten. Schmp. 163.5°.

4.140 mg Sbst. (im Vak. bei 100° z. Konstanz getrockn.): 9.993 mg CO<sub>2</sub>, 2.050 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0374 g Sbst.: 16.45 ccm  $n_{10}^{\circ}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (nach Zeisel-Vieböck). — 0.2081 g Sbst.: 7.54 ccm  $n_{10}^{\circ}$ -KOH.

$C_{18}H_{14}O_5$ . Ber. C 65.67, H 5.15, OCH<sub>3</sub> 22.64, Äquiv.-Gew. 274.11.  
 Gef. „ 65.83, „ 5.54, „ 22.74, „ „ 276.0.

1 g Säure wurde durch Behandeln mit Diazomethan in den Methylester übergeführt. Die Substanz krystallisierte, wie erwähnt, erst nach sehr langem Stehenlassen. Schmp. 46° nach Sintern bei 40°.

50.700 mg Sbst. (bei 100° z. Konstanz getrockn.): 31.33 ccm  $n_{10}^{\circ}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (nach Zeisel-Vieböck).

$C_{18}H_{14}O_5$ . Ber. OCH<sub>3</sub> 32.31. Gef. OCH<sub>3</sub> 31.95.

<sup>27)</sup> Die Synthese wurde von Hrn. Doblhammer durchgeführt; über isomere Diphenyläther-carbonsäuren, die er ebenfalls darstellte, soll später berichtet werden.

<sup>28)</sup> L. Vanino, Handb. d. präp. Chemie II, S. 400 (Enke 1923).

<sup>29)</sup> F. Tiemann u. N. Nagai, B. 10, 202—204 [1877].

<sup>30)</sup> K. U. Matsumoto, B. 11, 128 [1878].