

0.80 g (für die Abspaltung einer Acetylgruppe berechnet: 0.79 g); das mit 0.1-n. Kalilauge titrierte Destillat enthielt 99.22% d. Th. an Essigsäure. Das Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert: farblose Täfelchen vom Schmp. 213°. Mischproben mit Amino-oxy-pyridin und seinem Diacetyl-Derivat zeigten starke Depression. Eine Stickstoff-Bestimmung bestätigte, daß die Verbindung ein Monoacetyl-Derivat des Amino-oxy-pyridins war.

5.507 mg Sbst.: 0.901 ccm N (17°, 736 mm).

$C_7H_9O_2N_2$. Ber. N 18.41. Gef. N 18.32.

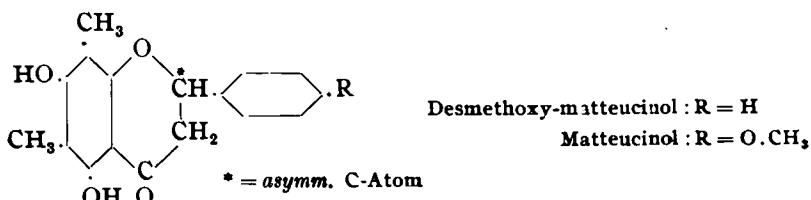
2-Acetamino-6-oxy-pyridin besitzt Phenolcharakter. Es gibt mit Eisenchlorid eine intensive rotbraune Färbung. Nach der Stärke seines Säurecharakters steht es dem α -Pyridon nahe. Mit Hilfe der Eisenchlorid-Reaktion läßt sich die Hydrolyse des Diacetyl-Derivates bei gewöhnlicher Temperatur leicht beobachten: die Lösung zeigt anfangs die schwach gelbe Farbe des Eisenchlorids und wird allmählich rotbraun.

342. Shin-ichiro Fujise und Akira Nagasaki: Über optisch aktive Flavanone, II. Mitteil.: Die optische Spaltung von Oxy-flavanonen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan.]

(Eingegangen am 25. Juni 1936.)

Die Flavanon-Derivate, die in freiem oder glucosidischem Zustand aus verschiedenen Pflanzen isoliert wurden¹⁾, enthalten in ihrer gemeinschaftlichen Konstitution ein asymmetrisches Kohlenstoffatom; jedoch sind Matteucinol und Desmethoxy-matteucinol die einzigen bisher bekannten optisch aktiven natürlichen Flavanon-Derivate. In einer früheren Mitteilung²⁾ konnte der eine von uns (Fujise) zeigen, daß bei kurzem Erwärmen Desmethoxy-matteucinol (auch Matteucinol) vollständig racemisiert wird. Das Racemat war identisch mit dem synthetisch gewonnenen 5.7-Dioxy-6.8-dimethyl-flavanon.



Im Anschluß an diese Veröffentlichung beabsichtigten wir, das *racem.* Oxy-flavanon in seine optischen Antipoden zu spalten. Neuerdings wurde im *L*-Methoxy-acetylchlorid ein sehr geeignetes Mittel zur Spaltung phenolischer

¹⁾ J. J. L. van Rijn, Die Glykoside, Berlin 1931; F. Mayer, Chemie der organischen Farbstoffe, Bd. II, Berlin 1935.

²⁾ S. Fujise u. T. Kubota, B. 67, 1905 [1934].

Racemverbindungen gefunden⁸). Bei Umsetzung von *d,l*-Desmethoxy-matteucinol in Pyridin-Lösung mit der äquimolekularen Menge *l*-Menthoxo-acetylchlorid erhielten wir gut krystallisiertes Mono-menthoxy-acetat, das nach mehrmaliger Umkristallisation $[\alpha]_D^{\text{D}}: -51.6^\circ$ zeigte. Durch Verseifung des Menthoxo-acetats gewannen wir *l*-Desmethoxy-matteucinol von $[\alpha]_D^{\text{H}}: -29.0^\circ$. Diese Drehung ist etwas niedriger als die des natürlich vorkommenden *l*-Desmethoxy-matteucinols ($[\alpha]_D^{\text{H}}: -50.0^\circ$). Zur Kontrolle stellten wir aus natürlichem Flavanon das *l*-Desmethoxy-matteucinol-*l*-menthoxy-acetat her und fanden, daß nach Abspaltung des Menthoxo-acetyl-Restes, das *l*-Desmethoxy-matteucinol auch eine niedrigere Drehung zeigte und zwar $[\alpha]_D^{\text{H}}: -32.1^\circ$. Wahrscheinlich führt diese Abweichung davon her, daß bei Verseifung der Menthoxo-acetyl-Gruppe mit Alkali teilweise Racemisierung erfolgt. Bei Einwirkung von 2 Mol. Menthoxo-acetyl-chlorid auf *d,l*-Desmethoxy-matteucinol erhielten wir das Di-menthoxyacetat, das nach Reinigung und Verseifung, den *d*-Antipoden von $[\alpha]_D^{\text{H}}: +32.0^\circ$ lieferte.

7-Oxy-flavanon wurde mittels Menthoxo-acetylchlorids auch in optisch aktives Flavanon gespalten; $[\alpha]_D^{\text{H}}: +33.3^\circ$. Die Eigenschaften der oben beschriebenen Flavanon-Derivate zeigt folgende Tabelle:

	Schmp.	$[\alpha]_D$ in Aceton
1) <i>l</i> -Desmethoxy-matteucinol- <i>l</i> -menthoxy-acetat aus <i>d,l</i> -Desmethoxy-matteucinol	125—125.5°	-51.6°
2) <i>l</i> -Desmethoxy-matteucinol- <i>l</i> -menthoxy-acetat aus <i>l</i> -Desmethoxy-matteucinol	125—125.5°	-50.0°
3) <i>d</i> -Desmethoxy-matteucinol-di-[<i>l</i> -menthoxy-acetat] aus <i>d,l</i> -Desmethoxy-matteucinol	118—119°	-81.3°
4) <i>l</i> -Desmethoxy-matteucinol aus 1)	197°	-29.0°
5) <i>l</i> -Desmethoxy-matteucinol aus 2)	196—197°	-32.1°
6) <i>d</i> -Desmethoxy-matteucinol aus 3)	199—199.5°	$+32.0^\circ$
7) <i>d</i> -7-Oxy-flavanon- <i>l</i> -menthoxy-acetat	96—97°	-30.0°
8) <i>d</i> -7-Oxy-flavanon	181—182°	$+33.3^\circ$

Auf Grund unserer Versuche, besonders über die optische Spaltbarkeit des 7-Oxy-flavanons, vermuten wir, daß viele natürliche, bisher in racemischer Form isolierte Flavanone in den Pflanzen tatsächlich in optisch aktiven Formen existieren und erst bei der Isolierung, z. B. bei der Abspaltung des glucosidischen Zucker-Restes sich racemisieren. Die Untersuchung, besonders die Verbesserung der Verseifung des Menthoxo-acetyl-Restes wird fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

1) Optische Spaltung des Desmethoxy-matteucinols.

a) Desmethoxy-matteucinol-mono-menthoxy-acetat: Da das *d,l*-Desmethoxy-matteucinol synthetisch schwer zugänglich ist, racemisierten wir den natürlich vorkommenden optisch aktiven Stoff⁴) mit konz. Schwefelsäure. Vor der Weiterbehandlung stellten wir fest, daß das Präparat völlig

³) A. E. Knauf, P. R. Schildneck u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 2109 [1934].

⁴) Das Material wurde von Hrn. Dr. Kawase in diesem Laboratorium mit vieler Mühe aus den Pflanzen isoliert. Zur Trennung von Matteucinol und Desmethoxy-matteucinol benutzte er mit gutem Erfolg einen Chromatograph (nicht veröffentlicht).

inaktiv war. 1 g *d,l*-Desmethoxy-matteucinol wurde in 10 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 0.9 g Menthoxyl-acetylchlorid in Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und 2 Stdn. auf dem Wasserbade (60°) erwärmt. Nach Wasserzusatz wurde das Benzol im Vakuum verdampft und das ölige Reaktionsprodukt ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde zuerst mit verd. Schwefelsäure, dann mit verd. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Sie hinterließ nach dem Abdampfen des Äthers ein Öl, das sich beim Anreiben mit Methanol in hellgelbe Krystalle überführen ließ. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol ergab Krystalle vom konstanten Schmp. $125-125.5^\circ$. Ausbeute 0.2 g; $[\alpha]_D^0: -51.6^\circ$. Die alkohol. Lösung färbte sich mit Eisenchlorid blaugrün; damit war die Anwesenheit von freien phenolischen Hydroxylgruppen erwiesen.

3.278 mg Sbst.: 8.687 mg CO₂, 2.195 mg H₂O.

C₁₉H₂₆O₄. Ber. C 72.46, H 7.56. Gef. C 72.28, H 7.49.

Aus natürlichem *l*-Desmethoxy-matteucinol erhielten wir in entsprechender Weise *l*-Desmethoxy-mono-*l*-menthoxyl-acetat vom Schmp. $125-125.5^\circ$; $[\alpha]_D^0: -50.0^\circ$. Die Mischung beider Präparate zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

b) *l*-Desmethoxy-matteucinol: 0.08 g Desmethoxy-matteucinol-*l*-menthoxyl-acetat vom Schmp. $125-125.5^\circ$ wurden in 35 ccm warmem Alkohol gelöst, mit 1 ccm 0.8-n. Kalilauge versetzt und auf dem Wasserbade etwa 1 Stde. erwärmt. Nach Sättigung mit Kohlensäure wurde der Hauptteil des Alkohols im Vakuum verjagt und etwas abgeschiedener Niederschlag durch Wasserzusatz wieder in Lösung gebracht; dann wurde die phenolische Substanz mit Kohlensäure gefällt und filtriert. Ausbeute 40 mg. Umlösen aus 60-proz. Essigsäure ergab ein Präparat vom Schmp. 197° ; $[\alpha]_D^{13}: -29.0^\circ$.

Aus natürlichem *l*-Desmethoxy-matteucinol und *l*-Menthoxyl-acetylchlorid dargestelltes Menthoxyl-acetat wurde auf gleiche Weise verseift und gereinigt. Schmp. $196-197^\circ$; $[\alpha]_D^{14}: -32.1^\circ$.

c) Desmethoxy-matteucinol-di-[*l*-menthoxyl-acetat]: Das Umsetzungprodukt von *d,l*-Desmethoxy-matteucinol (1 Mol.) und *l*-Menthoxyl-acetylchlorid (2 Mol.) in Pyridin wurde bis zum konstanten Schmelzpunkt aus Methanol umkristallisiert. Das Diacetat krystallisierte in farblosen Nadeln und schmolz bei $118-119^\circ$. Die Präparate gaben keine Eisenchlorid-Reaktion. $[\alpha]_D: -81.3^\circ$ (Aceton).

3.676 mg Sbst.: 9.828 mg CO₂, 2.700 mg H₂O.

C₄₁H₅₆O₆. Ber. C 72.73, H 8.34. Gef. C 72.92, H 8.21.

d) *d*-Desmethoxy-matteucinol: 0.5 g Desmethoxy-matteucinol-di-[*l*-menthoxyl-acetat] vom Schmp. $118-119^\circ$ wurden in alkohol. Lösung mit Kalilauge verseift und das Reaktionsprodukt umkristallisiert; Schmp. $199-199.5^\circ$. Ausbeute 0.15 g; $[\alpha]_D^{12}: +32^\circ$.

3.091 mg Sbst.: 8.109 mg CO₂, 1.691 mg H₂O.

C₁₇H₂₄O₄. Ber. C 71.8, H 5.63. Gef. C 71.55, H 6.12.

2) Die optische Spaltung des 7-Oxy-flavanons.

Bei der Umsetzung von 7-Oxy-flavanon (Schmp. 185° , 1 Mol.) mit *l*-Menthoxyl-acetylchlorid (1 Mol.) unter den mehrfach beschriebenen

Bedingungen wurde nach fraktionierter Umkristallisation des Reaktionsproduktes aus 70-proz. Methanol das Menthoxyl-acetat in farblosen Blättchen vom Schmp. 96—97° gewonnen. Ausbeute etwa $\frac{1}{6}$ des benutzten Flavanons; $[\alpha]_D^{14.5} : -30.0^\circ$.

3.056 mg Sbst.: 8.350 mg CO₂, 2.031 mg H₂O.
 $C_{17}H_{24}O_6$. Ber. C 74.27, H 7.39. Gef. C 74.52, H 7.43.

Bei Verseifung des 7-Oxy-flavanon-1-menthoxyl-acetats vom Schmp. 96—97° erhielten wir die d-Komponenten. Nach Umlösen aus 60-proz. Alkohol schmolzen die Krystalle bei 181—182°; $[\alpha]_D^{14}: +33.3^\circ$.

343. Yasuhiko Asahina und Tunaharu Kusaka: Untersuchungen über Flechtenstoffe, LXK. Mitteil.: Synthese der Ramalinolsäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 2. Juli 1936.)

Zur Synthese der Ramalinolsäure¹⁾ haben wir zunächst 3.4.5-Tri-methoxy-valerophenon¹⁾ (I) nach Clemmensen in 5-(n)-Amyl-pyro-gallol-trimethyläther übergeführt. Dieser wurde dann entmethyliert und das so gebildete Amyl-pyrogallol (II) nach Gattermann-Adams in den 6-(n)-Amyl-pyrogallol-1-aldehyd (III) übergeführt. Durch Behandlung von III mit Chlorkohlensäure-äthylester und nachfolgende Oxydation erhielt man Tricarbäthoxy-amyl-pyrogallol-carbonsäure (IV), die beim Entfernen der Carbäthoxyl-Gruppen 6-(n)-Amyl-pyrogallol-1-carbonsäure (V) lieferte. Die letztere erwies sich nun als identisch mit einer Komponente der Ramalinolsäure.

Beim Zusammenbringen von Aldehyd III mit Carbäthoxy-divari-catinsäurechlorid wurde der Depsid-aldehyd VI erhalten, der, nachdem man die freien Hydroxyle durch Carbäthoxylieren geschützt hatte, zu der zugehörigen Säure oxydiert wurde. Das entcarbäthoxilierte Depsid erwies sich als identisch mit der natürlichen Ramalinolsäure.

Ferner haben wir eine Benzoylgruppe mit dem Aldehyd (III) gekuppelt und das Produkt VII nach vorherigem Carbäthoxylieren (VIII) zur Säure IX oxydiert. Diese lieferte beim Entcarbäthoxylieren 6-(n)-Amyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure, die auf Alkali-Zusatz purpurrote Färbung zeigte. Hiermit ist die frühere Vermutung, daß die rote Färbung der Ramalinolsäure durch Alkali von 2 meta-ständigen, freien Hydroxylen im Pyrogallol-Kern bedingt ist, weiter gesichert.

Durch Permethylierung und darauffolgendes Entfernen der Benzoyl-Gruppe lieferte die 6-(n)-Amyl-3-benzoyl-pyrogallol-1-carbonsäure den 6-(n)-Amyl-2.4-dimethyläther-pyrogallol-1-carbonsäure-methylester, der nichts anderes ist als das eine der Verseifungsprodukte der permethylierten Ramalinolsäure.

¹⁾ B. 69, 450 [1936].