

zum Teil angegriffen) waren, wogen 0.6 g. Aus diesem öligen Gemisch krystallisierten beim Verreiben mit kaltem Acetonitril 55—70 mg Äthyläther-vanillinsäure, die nach Umkrystallisieren aus Ligroin rein war. Schmp. 197° (Mischprobe). Methylester: Schmp. 81° (Mischprobe).

Der in Acetonitril gelöste Anteil wurde in das Ammoniumsalz verwandelt und in Alkohol mit alkohol. Silbernitratlösung versetzt. Aus einem unlöslichen Silbersalz konnte nichts Definiertes abgeschieden werden. Der in Alkohol lösliche Anteil der Silbersalze wurde in den Methylester verwandelt, der im Hochvakuum zwischen 75 und 90° destillierte und krystallisierte. Nach Abpressen und Krystallisation aus Eisessig schmolz der Ester bei 65—66°. (Mischprobe mit Äthyläther-syringasäure-methylester).

3.850 mg Sbst.: 8.46 mg CO₂, 2.31 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O₆ (240). Ber. C 59.97, H 6.66. Gef. C 59.93, H 6.71.

Die Ausbeute betrug 65—75 mg. Auf den angegriffenen Ligninanteil bezogen, wurden somit erhalten Äthyläther-vanillinsäure 2%, Äthyläther-syringasäure 2%. Aus äthyliertem Holz, das mit Kalilauge gekocht, erneut äthyliert und oxydiert wurde, ließen sich dieselben Säuren mit der gleichen Ausbeute (auf den Ligninanteil bezogen) gewinnen. Daß nur ein Bruchteil dieser Säuren erfaßt wird, ist selbstverständlich.

Aus den Versuchen mit dem äthylierten Material geht hervor, daß die Brenzcatechin-Komponente des Buchenlignins wie im Fichtenlignin zur Hauptsache in der Anordnung der Vanillinsäure und daß die Pyrogallol-Komponente in der Anordnung der Syringasäure vorliegt.

Der Zellstoff-Fabrik Waldhof danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

303. Ernst Späth, Biman Bihari Dey und Elisabeth Tyray: Die Konstitution des Toddalo-lactons (XLI. Mitteil. über natürliche Cumarine).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Presidency College, Madras.]
(Eingegangen am 22. Juli 1938.)

Die Wurzelrinde von *Toddalia aculeata* Pers. (Rutaceae) bildet eine unter dem Namen Lopez-Rinde bekannte Droge, die tonische, stimulierende und antipyretische Wirkungen besitzen soll; in der letzten Zeit ist ihre Brauchbarkeit als Malariamittel bestritten worden.

B. B. Dey und P. P. Pillay¹⁾ haben kürzlich in diesem Pflanzenmaterial neben weniger charakteristischen Inhaltsstoffen zwei spezifische Alkaloide, das Toddalin und das Toddalinin, entdeckt und ferner eine stickstoff-freie krystallisierte Verbindung, das bei 132—132.5° schmelzende Toddalo-lacton.

Die Zusammensetzung des Toddalo-lactons, welches in Chloroform Rechtsdrehung zeigt, entspricht nach dem Befunde von Dey und Pillay²⁾ der Bruttoformel C₁₆H₂₀O₆. Es besitzt, wie schon durch den Namen ausgedrückt wird, die Eigenschaften eines Lactons, enthält zwei durch Acetylierung und nach der Methode von Zerewitinoff nachweisbare Hydroxylgruppen und zwei Methoxylreste. Die dem Lacton entsprechende Oxyssäure

¹⁾ Arch. Pharmaz. **271**, 477 [1933].

²⁾ Arch. Pharmaz. **273**, 223 [1935].

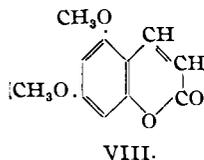
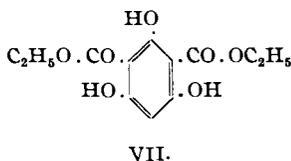
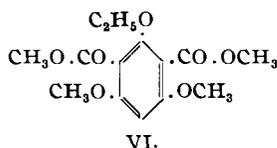
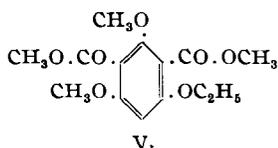
verhält sich analog der Cumarinsäure, indem sie zum leichten Ringschluß neigt. Unter dem Einfluß von heißer Lauge mit einem Zusatz von etwas HgO geht sie in ein Isomeres über, das an sich beständig ist, aber durch Belichtung das Toddalo-lacton zurückbildet. Daher haben Dey und Pillay²⁾ für das Toddalo-lacton Cumarinstruktur angenommen. Das Verhalten gegen Phthalsäureanhydrid machte wahrscheinlich, daß von den beiden Hydroxylgruppen dieses natürlichen Cumarins die eine sekundär und die zweite tertiär ist. Ferner haben Dey und Pillay durch Einwirkung von Säuren auf Toddalo-lacton Wasser abgespalten und dabei ein Keton erhalten, das durch die Bildung von Phenylhydrazon und Semicarbazon charakterisiert werden konnte. Obzwar die genannten Verfasser kein Abbauprodukt des Toddalo-lactons durch direkten Vergleich identifizieren konnten, faßten sie ihre Ergebnisse hinsichtlich des Vorhandenseins eines Cumarinringes und der Struktur der Seitenkette in einer vorläufigen Partialformel I zusammen.

Um die genaue Konstitutionsformel aufzustellen, namentlich die Stellung der einzelnen Substituenten am Cumarinkomplex zu bestimmen, haben sich die im Titel genannten Autoren zu einer gemeinschaftlichen Untersuchung vereinigt.

Zunächst haben wir die Konstitution der Seitenkette mit ihren beiden Hydroxylgruppen ermittelt. Die von Dey und Pillay angenommene Stellung der Hydroxylreste zeigt eine benachbarte Lage. Solche α -Glykole werden nun, wie R. Criegee gezeigt hat, von Bleitetraacetat in der Weise gespalten, daß die Bindung zwischen den C-Atomen, welche die Hydroxylgruppen tragen, gelöst und jede $\geq\text{C}-\text{OH}$ -Gruppe zu $>\text{CO}$ oxydiert wird. Wir haben diese Reaktion auf das Toddalo-lacton übertragen und dabei Aceton erhalten, welches als *p*-Nitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Das zweite Spaltstück bei dieser Reaktion war ein Aldehyd von der Formel $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$, der durch Umlösen aus Methylalkohol als Methanolat erhalten wurde. Faßt man das Toddalo-lacton als ein Dimethoxy-cumarin von der Formel $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8$ auf, so muß die Seitenkette 5 C-Atome enthalten. Drei derselben haben wir eben durch Bildung von Aceton bestimmt, der Rest wird nach der Oxydation mit Bleitetraacetat in Form der Gruppierung $-\text{CH}_2\cdot\text{CHO}$ vorhanden sein. Es wäre prinzipiell noch möglich, daß in diesem Aldehyd die $-\text{CHO}$ -Gruppe direkt am Benzolkern sitzt und ein Methylrest einen Platz am aromatischen Ring besetzt. In diesem Falle hätten wir im Toddalo-lacton zwei Seitenketten, nämlich eine Methylgruppe und eine Kette mit 4 C-Atomen. Diese Auffassung konnte aber, wie später gezeigt wird, eindeutig ausgeschlossen werden. Das Toddalolacton hat also nur eine einzige Seitenkette mit 5 C-Atomen von der Formel $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2-$, was auch die nahe Beziehung der Seitenkette zum Isopren zum Ausdruck bringt.

Durch Behandeln des Toddalo-lactons mit Ätznatron und Dimethylsulfat konnte das Cumarin zur entsprechenden Methylätherzimtsäure aufgespalten werden. Unter Einrechnung der im Toddalo-lacton vorhandenen Reste mußte diese Zimtsäure 3 Methoxyle und (wahrscheinlich) 2 Seitenketten enthalten, von denen die eine mit der Seitenkette des Toddalo-lactons identisch war, die andere, vom Cumarinring stammende, die Struktur $-\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CO}_2\text{H}$ aufweisen mußte. Wenn es gelang, die Lage der Methoxylgruppen und der hydroxylierten Seitenkette festzustellen, so war hierdurch ein weitgehender Einblick in die Struktur des Toddalo-lactons erreicht. Insgesamt kamen

Wie die Formel des Diäthylesters VII zeigt, steht eine seiner phenolischen Hydroxylgruppen zwischen 2 Resten und ist damit voraussichtlich sterisch behindert; die beiden anderen, einander gleichwertigen, Hydroxyle sind einseitig frei. Aus sterischen wie auch aus statistischen Gründen dürfte man daher erwarten, daß die erste Äthylgruppe vorwiegend so eintreten wird, daß nach der Methylierung der freigebliebenen Hydroxyle und Umwandlung des Äthylesters in den Methylester der Monoäthyläther-dimethyläther V entsteht. Die auf diesem Wege erhaltene Verbindung schmolz gleich dem Abbauprodukt der Äthylätherzimtsäure aus dem Toddalo-lacton bei 89—90.5° und erwies sich nach der Mischprobe als damit identisch. Diese Art der Schlußfolgerung würde also dem Toddalo-lacton die Formel III zuweisen. Dabei ist aber vorausgesetzt, daß die partielle Äthylierung des Phloroglucindicarbonsäure-diäthylesters (VII) wirklich gemäß den vorhin ausgeführten Überlegungen vor sich geht.



Über die partielle Methylierung und Benzoylierung des Phloroglucindicarbonsäure-diäthylesters liegt eine vor einigen Jahren erschienene Untersuchung von H. Leuchs und I. Waldorf⁴⁾ vor. Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf den genannten Ester bei Gegenwart von wasserfreiem Eisenchlorid entstand ein *O*-Monobenzoylderivat dieses Esters, dessen freie phenolische Hydroxylgruppen methyliert wurden. Nach der Abspaltung der Benzoylgruppe erhielten diese Autoren einen bei 147° schmelzenden Dimethyläther, der auch direkt durch partielle Methylierung des Phloroglucindicarbonsäureesters dargestellt werden konnte. Daraus folgt, daß entweder bei der Benzoylierung oder bei der partiellen Methylierung die anscheinend stärker gehinderte Stellung besetzt wird, ehe beide weniger gehinderte Stellungen verschlossen sind, daß also eine deutliche Benachteiligung nicht feststellbar ist.

Wir können also nach den jetzt vorliegenden Versuchen noch nicht verlässlich zwischen den beiden Formeln III und IV des Toddalo-lactons entscheiden, wir werden uns aber bemühen, nach dem Einlangen von neuem Ausgangsmaterial eine sichere Auswahl zu treffen.

⁴⁾ A. 460, 1 [1928].

Beschreibung der Versuche.

Abbau des Toddalo-lactons.

I) 0.53 g Toddalo-lacton wurden in 20 ccm 3-proz. Natronlauge bei ungefähr 50° gelöst, bei der gleichen Temperatur 13.75 ccm 10-proz. Lauge und 3.25 ccm Dimethylsulfat zugefügt, kräftig und ausdauernd geschüttelt und noch 2-mal mit den angegebenen Portionen 10-proz. Lauge und Dimethylsulfat wie oben behandelt. Zum Schluß wurde die alkalische Lösung noch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad zur Verseifung des Esters erhitzt; dann wurde salzsauer gemacht, 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, um unverändertes Ausgangsmaterial zu lactonisieren, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt 3-mal mit je 25 ccm 3-proz. Sodalösung, die mit 20 ccm gesättigter NaCl-Lösung vermischt worden war, ausgeschüttelt. Die alkalischen Lösungen wurden filtriert, angesäuert und wieder mit Äther extrahiert (0.48 g). Das erhaltene Methylierungsprodukt wurde in 30 ccm 2-proz. Kalilauge gelöst und 2-proz. KMnO_4 -Lösung in Portionen zu je 5 ccm bei 50—60° zugefügt, bis die durch eine solche Menge verursachte Rotfärbung 2 Std. bestehen blieb. (Gesamtverbrauch 112 ccm, d. s. 15.1 O-Atome). Das Mangandioxyhydrat wurde durch Einleiten von SO_2 gelöst, 5 ccm 12-n. HCl zugefügt und mit Äther im Extraktor ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Diazomethan versetzt, der Äther eingedampft und der Rückstand bei 0.02 mm und 160—180° (Luftbad-Temperatur) übergetrieben. Das ölige Destillat wurde in Äther aufgenommen, mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt und im Eiskasten krystallisieren gelassen. Schmp. nach dem Umlösen aus Äther unter Druck: 120.5—122.5°; keine Depression mit 2.4.6-Trimethoxy-benzol-dicarbon säure-(1.3)-dimethylester (II)³).

1.510 mg Stbst. (Abbau): 4.75 ccm n_{30} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7$. Ber. CH_3O 54.60. Gef. CH_3O 54.21.

II) 1 g Toddalo-lacton wurde ganz analog wie oben mit Diäthylsulfat und Lauge äthyliert, doch wurden 5-mal je 25.9 ccm 10-proz. NaOH und 8.45 ccm Diäthylsulfat angewendet. Das erhaltene Produkt von Säurecharakter wurde nach Abtrennung unveränderten Lactons durch Extraktion mit Äther gewonnen; es wog 1.04 g. Nun wurde in 60 ccm 2-proz. KOH gelöst und wie oben mit 2-proz. KMnO_4 -Lösung oxydiert; Gesamtverbrauch bis zur Erreichung der stabilen Rotfärbung 267.7 ccm, d. s. 17.3 O-Atome. Nach analoger Aufarbeitung auf die erhaltene Säure wurde mit Diazomethan verestert und bei 0.02 mm und 185—195° (Luftbad) destilliert. Der krystallinisch erstarrende farblose Ester wurde aus wenig Äther umkrystallisiert. Schmp. 89—90.5°, keine Depression mit dem unten beschriebenen synthet. Ester vom gleichen Schmelzpunkt.

4.080 mg Stbst.: 8.425 mg CO_2 , 2.195 mg H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7$. Ber. C 56.35, H 6.08. Gef. C 56.32, H 6.02.

III) 0.5 g Toddalo-lacton und 0.719 g Bleitetraacetat (d. i. die ber. Menge) wurden in 10 ccm absol. Benzol suspendiert und ein langsamer Stickstoffstrom durchgeleitet. An den Rückflußkühler waren 3 gut wirkende Waschflaschen angeschlossen, welche mit einer gesättigten Lösung von 0.5 g *p*-Nitrophenyl-hydrazin in 5-proz. Essigsäure beschickt waren.

Nun wurde auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt; nach 5 Min. trat lebhafte Reaktion ein, und bald trübte sich auch die Lösung in der ersten Waschflasche. Nach 40 Min. schien die Abscheidung des Nitrophenylhydrazons, das in dichten Flocken ausgefallen war, beendet. Es wurde aus acetonfreiem Methanol unter Wasserzusatz umkrystallisiert und bildete verfilzte, feine gelbe Nadelchen, die bei 152—153° (Vak.-Röhrchen) schmolzen. Mischprobe mit dem *p*-Nitrophenylhydrazon des Acetons zeigte die Identität der beiden Verbindungen an.

Die Oxydationsflüssigkeit im Kolben wurde mit 40 ccm absol. Benzol verdünnt, unter fortgesetztem Durchleiten von Stickstoff noch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und filtriert. Der Bleiniederschlag wurde 3-mal mit siedendem Benzol ausgezogen, die Benzol-Lösungen eingedampft und der Rückstand (0.436 g) aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 142—142.5 (Vak.-Röhrchen).

3.977 mg Sbst.: 8.790 mg CO₂, 2.075 mg H₂O. — 2.194 mg Sbst.: 4.17 ccm *n*₃₀-Na₂S₂O₃.

C₁₃H₁₂O₅ + CH₃OH. Ber. C 59.97, H 5.76, CH₃O 33.21. Gef. C 60.28, H 5.84, CH₃O 32.76.

Synthese eines Phloroglucin-monoäthyläther-dimethyläther-dicarbonensäure-dimethylesters.

2 g Phloroglucin-dicarbonensäure-diäthylester (VII) wurden in 20 ccm absol. Äther und 4 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit einer Diazoäthan-Lösung versetzt, welche in 80 ccm absol. Äther etwas weniger als die für die Äthylierung einer phenolischen Hydroxylgruppe benötigte Menge Diazoäthan enthielt. Dieses Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen, der Äther verdampft und der Rückstand 3-mal aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. des Phloroglucin-monoäthyläther-dicarbonensäure-diäthylesters: 128—130° (Vak.-Röhrchen). 1.02 g.

2.189 mg Sbst.: 4.05 ccm *n*₃₀-Na₂S₂O₃.

C₁₄H₁₈O₇. Ber. C₂H₅O 45.33. Gef. C₂H₅O 46.30.

0.518 g Phloroglucin-monoäthyläther-dicarbonensäure-diäthylester wurden mit überschüss. Diazomethan veräthert. Die ätherische Lösung wurde mit 10 ccm 1-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, dann eingedampft, der Rückstand in 20 ccm Alkohol und 12 ccm wäßriger *n*-KOH gelöst, 8 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, dann der Alkohol vertrieben, die alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert. Die so erhaltene Phloroglucin-monoäthyläther-dimethyläther-dicarbonensäure wurde mittels Diazomethans in den Dimethylester umgewandelt. Dieser ging bei 0.05 mm und 180—190° (Luftbad) über, erstarrte sogleich und schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 90—91° (Vak.-Röhrchen).