

Klaus Drescher, Hans Hofmann und Karl-Heinz Frömming *)

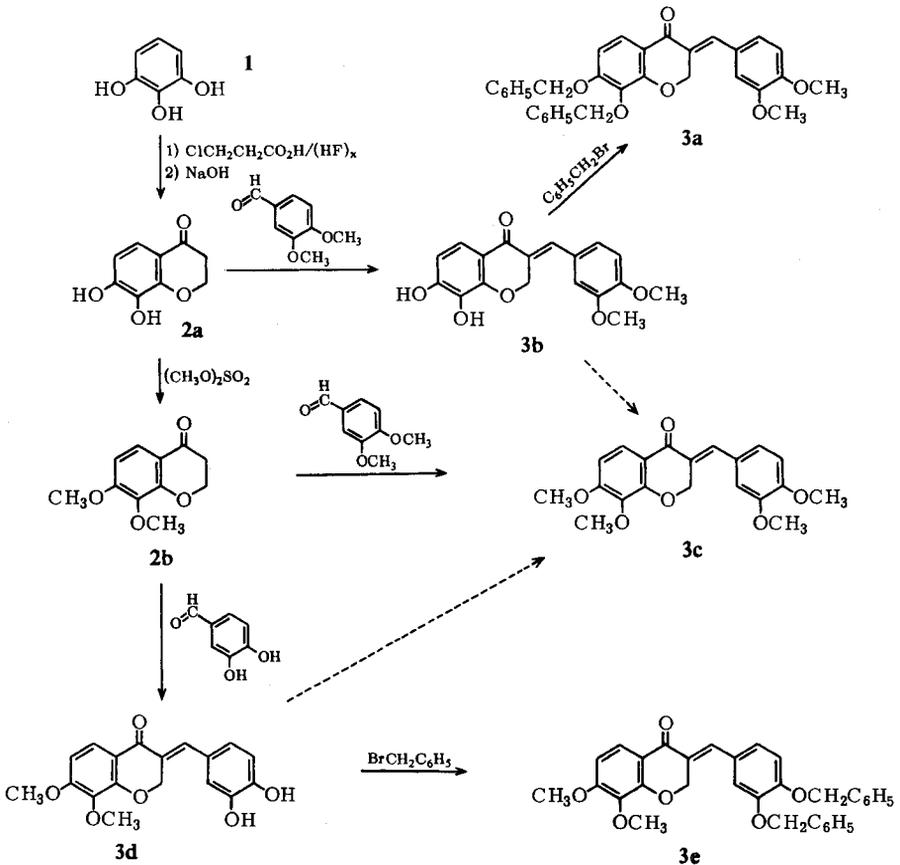
Synthese einiger Derivate des Hämatoxylylins

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

(Eingegangen am 10. Februar 1968)

(±)-Hämatoxylin-9.10-dimethyläther (7e), -3.4-dimethyläther (7d) und -tetramethyläther (7a) werden ausgehend von Pyrogallol (1) dargestellt.

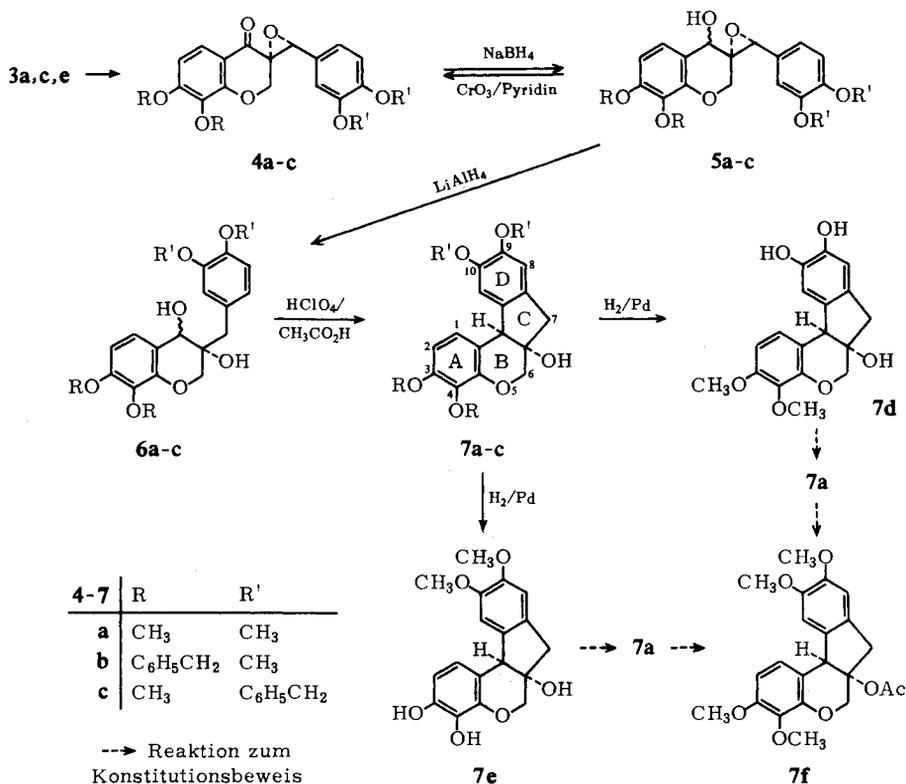
Im Rahmen unserer Untersuchungen über die enzymatische und nichtenzymatische Oxydation des Hämatoxylylins¹⁾ benötigten wir den (±)-Hämatoxylin-9.10-dimethyl-



*) Auszug aus der Dissertat. von K. Drescher, Freie Universität Berlin 1967.

äther (7e) und -3.4-dimethyläther (7d). Die Darstellung gelang in Anlehnung an die von *Dann* und *Hofmann* erarbeiteten Synthesen des (\pm)-Brasilins und des (\pm)-Hämatoxylin²⁻⁵). Außerdem wurde in entsprechender Weise der (\pm)-Hämatoxylin-tetramethyläther (7a) synthetisiert, der bisher nur durch Methylierung des (\pm)-Hämatoxylin³) selbst hergestellt worden war.

Durch Kondensation von Pyrogallol (1) mit β -Chlor-propionsäure in Fluorwasserstoff und Ringschluß des entstehenden, nicht isolierten ω -Chlor-2.3.4-trihydroxy-propiofenons in Natronlauge wurde das 7.8-Dihydroxy-chromanon-(4) (2a) hergestellt. Dieses sowie das mit Dimethylsulfat erhaltene 2b wurden unter Einleiten von Chlorwasserstoff in absolutem Äthanol mit 3.4-Dimethoxy-benzaldehyd zu 3b bzw. 3c kondensiert. 2b gab entsprechend mit 3.4-Dihydroxy-benzaldehyd 3d. Die Konstitutionen von 3b und 3d wurden durch Methylierung einer Probe zu 3c



1) K.-H. Frömming und U. Heinrichs, Arch. Pharmaz. **298**, 566 (1965).

2) O. Dann und H. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. **667**, 116 (1963).

3) O. Dann und H. Hofmann, Chem. Ber. **98**, 1498 (1965).

4) O. Dann und H. Hofmann, Chem. Ber. **95**, 1446 (1962).

5) O. Dann und H. Hofmann, Chem. Ber. **96**, 320 (1963).

bewiesen. Die freien Hydroxylgruppen von **3b** und **3d** wurden nun durch Benzilylierung geschützt, wobei **3a** und **3e** entstanden. Durch Epoxydation mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung bildeten sich **4a–c**, die mit Natriumborhydrid zu **5a–c** reduziert wurden. Die Konstitutionen von **5a–c** wurden jeweils durch Rückoxydation mit $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$ zu **4a–c** gesichert. **5a–c** reduzierten wir mit Lithiumaluminiumhydrid zu **6a–c**, die sich mit 1 proz. Perchlorsäure in Eisessig unter Ringschluß in **7a–c** umwandeln ließen. Durch katalytische Hydrierung wurden **7b** und **7c** anschließend zu den gewünschten (\pm)-Hämatoxylin-dimethyläthern **7e** bzw. **7d** entbenzilyliert.

Zum Konstitutionsbeweis wurden **7e** und **7d** zum (\pm)-Hämatoxylin-tetramethyläther (**7a**) methyliert und anschließend, wie auch das aus **6a** synthetisierte **7a**, acetyliert. Die Identität des jeweils erhaltenen (\pm)-Hämatoxylin-tetramethyläther-acetats (**7f**) wurde durch Mischschmelzpunkt mit der von *Dann* und *Hofmann*³⁾ aus synthetisiertem (\pm)-Hämatoxylin hergestellten authent. Verbindung bewiesen.

Herrn Prof. Dr. O. *Dann*, dem Direktor des Instituts für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, danken wir für wertvolle Anregungen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die unkorrigierten Schmelzpunkte wurden im Kupferblock nach *Linström* ermittelt, die Mikroanalysen bei *A. Bernhardt*, Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

Die dünnstichtchromatographischen Untersuchungen erfolgten, wenn nichts anderes angegeben ist, auf mit Kieselgel G (Merck) bestrichenen Platten; Laufstrecke 15 cm, Fließmittel Benzol/Aceton (9+1), Sprühmittel konz. Schwefelsäure/Methanol (9+1).

7.8-Dihydroxy-chromanon-(4) (**2a**) erhielten wir nach l. c.³⁾

7.8-Dimethoxy-chromanon-(4) (**2b**): Die gerührte Mischung von 18 g (0.1 Mol) **2a**, 84 g (0.6 Mol) trockenem *Kaliumcarbonat*, 250 ccm trockenem Aceton und 37.5 g (ca. 28 ccm; 0.3 Mol) *Dimethylsulfat* wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde in 2 l Wasser eingerührt, mit 50 ccm 2*n* NaOH versetzt und 2 Tage stengelassen. Dann wurde 5 mal mit je 200 ccm Äther/Benzol (1+1) ausgeschüttelt. Das nach Eindampfen des über Natriumsulfat getrockneten Extraktes verbliebene Rohprodukt gab aus ca. 1 l Wasser 14.5 g farblose Nadeln (69%). Schmp. 100–101° (Lit.⁶⁾: 98–100°). Dünnschichtchromatogramm: ohne Besprühen unter UV bläulich fluoreszierender Fleck, R_F 0.60.

Kondensation der Chromanone 2 zu 3-Benzyliden-chromanonen-(4) **3**

7.8-Dimethoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyliden]-chromanon-(4) (**3c**): In die Lösung von 10.4 g (50 mMol) **2b** und 9.2 g (55 mMol) *3.4-Dimethoxy-benzaldehyd* in 125 ccm absol. Äthanol leitete man ca. 10 Min. lang einen kräftigen *Chlorwasserstoff*-Strom ein. Ein Aufsieden der sich eritzenden Lösung wurde durch gelegentliches Kühlen in einem Wasserbad verhindert. Sobald sich die ersten Kristalle gebildet hatten, wurde der Chlorwasserstoff-

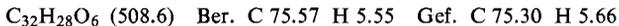
⁶⁾ *P. Pfeiffer, E. Haack und J. Willems*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 294 (1928).

Strom abgestellt. Dann ließ man das bald durchkristallisierte Reaktionsgemisch 24 Stdn. bei Raumtemp. im verschlossenen Gefäß stehen. Die überstehende alkohol. Lösung wurde dekantiert und der kristalline Niederschlag mit 30 ccm absol. Äthanol digeriert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, i. Vak. getrocknet und aus ca. 500 ccm Methanol/Essigester (4+1) umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle; Ausb. 16.5 g (93%). Nach 3maligem Umkristallisieren Schmp. 137.5–138.5°. Dünnschichtchromatographie: Methanol/Essigester (5+1), roter Fleck mit R_F 0.75.

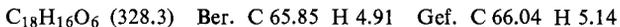
7.8-Dihydroxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyliden]-chromanon-(4) (3b): 9.1 g (50 mMol) **2a** und 9.2 g (55 mMol) **3.4-Dimethoxy-benzaldehyd** wurden, wie bei **3c** beschrieben, kondensiert. Das tiefrote Reaktionsgemisch wurde in 1 l Wasser eingeehrt, dem 20 ccm 2*n* NaOH zugesetzt waren. Daraus schied sich über Nacht das rohe **3b** ab, das, i. Vak. getrocknet, 16 g wog. Es wurde nicht umkristallisiert.

Konstitutionsbeweis von 3b durch Methylierung zu 3c: 2.0 g rohes **3b** wurden, wie bei **2b** beschrieben, methyliert. Danach wurde in 200 ccm Wasser eingeehrt; über Nacht schieden sich 1.5 g rohes **3c** ab. Identitätsbeweis durch Misch-Schmp. nach 5maligem Umkristallisieren.

7.8-Dibenzyloxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyliden]-chromanon-(4) (3a): Die gerührte Mischung von 100 g (0.7 Mol) trockenem *Kaliumcarbonat*, 20 g (60 mMol) rohem **3b**, 400 ccm trockenem Aceton und 31 g (21 ccm; 180 mMol) *Benzylbromid* wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 80 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Mischung wurde in 800 ccm Wasser eingeehrt, dem 20 ccm NaOH zugesetzt waren, und 5 Stdn. weitergerührt, wobei sich orangebraune Kristalle abschieden. Diese wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und mit 100 ccm 96proz. Äthanol kalt digeriert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus ca. 600 ccm Essigester Ausb. 16 g (52%). Nach nochmaligem Umkristallisieren blaßorange-farbene Kristalle, Schmp. 151–152°. Dünnschichtchromatogramm: ohne Besprühen gelber Fleck mit R_F 0.80.

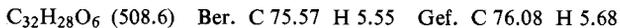


7.8-Dimethoxy-3-[3.4-dihydroxy-benzyliden]-chromanon-(4) (3d): 8.3 g (40 mMol) **2b** und 6.1 g (44 mMol) **3.4-Dihydroxy-benzaldehyd** wurden wie bei **3c** kondensiert. Der kristalline Niederschlag wurde mit 300 ccm Wasser und anschließend mit 300 ccm Wasser/Äthanol (2+1) gewaschen. Es blieb eine voluminöse, grüngelbe Masse zurück, nach Trocknen bei 110° 12.0 g (92%). Nach 4maligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol grüngelbe, filzartige Kristalle; Schmp. 218°. Im alkalischen Bereich Verfärbung zu Tiefrot (Autoxydation). Dünnschichtchromatographie: brauner Fleck mit R_F 0.55.



Konstitutionsbeweis von 3d durch Methylierung zu 3c: Ausführung wie bei **3b**.

7.8-Dimethoxy-3-[3.4-dibenzyloxy-benzyliden]-chromanon-(4) (3e): **3d** wurde wie **3b** benzyliert, aber nur 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Einrühren des abgekühlten Reaktionsansatzes in 800 ccm Wasser schieden sich hellbraune Kristalle ab. Anschließend wurde noch 1 Stde. weitergerührt. Die abgenutschten Kristalle wurden mit 100 ccm Äthanol digeriert. Aus Essigester weißglänzende Blättchen. Ausb. 19 g (62%). Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 134–136°. Weiteres Umkristallisieren führte zu keiner Verbesserung des Schmelzpunktes, da die Verbindung besonders hitzeempfindlich ist. Dünnschichtchromatographie: ohne Besprühen gelber, im UV gelb fluoreszierender Fleck, R_F 0.90.



Epoxydation der 3-Benzyliden-chromanone-(4) 3 zu 4a–c

(±)-7.8-Dimethoxy-3.3¹α-epoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chromanon-(4) (4a): Zu der gerührten Suspension von 35.6 g (100 mMol) 1 mal umkristallisiertem 3c in 300 ccm Methanol goß man nacheinander 40 ccm (350 mMol) 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung und 40 ccm 2*n* NaOH und rührte 12 Stdn. bei Raumtemp. weiter. Dann wurde abgesaugt und mit Methanol sowie sehr gründlich mit Wasser gewaschen. Farblose feine Kristalle; Ausb. 35.6 g (96%). Aus Methanol Schmp. 136.5–137.5°. Dünnschichtchromatographie: Methanol/Eisessig (4+1), roter Fleck, *R_F* 0.70.

C₂₀H₂₀O₇ (372.4) Ber. C 64.51 H 5.41 Gef. C 64.66 H 5.48

(±)-7.8-Dibenzyloxy-3.3¹α-epoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chromanon-(4) (4b): Zur gerührten Lösung von 15.3 g (30 mMol) 1 mal umkristallisiertem 3a in 900 ccm Aceton gab man unter intensivem Rühren bei Raumtemp. 90 ccm (800 mMol) 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung, 90 ccm 2*n* NaOH und 500 ccm Methanol. Nach 48stdg. Rühren wurde filtriert und das Filtrat in 1.5 l Wasser eingerührt. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich nach 2 Tagen gut abgesetzt hatte; er wurde abgenutscht und mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Ausb. 15.7 g (99%). Schmp. 80–90°. Umkristallisieren gelang nicht. Dünnschichtchromatographie: *R_F* 0.90.

C₃₂H₂₈O₇ (524.6) Ber. C 73.27 H 5.38 Gef. C 72.45 H 5.43

(±)-7.8-Dimethoxy-3.3¹α-epoxy-3-[3.4-dibenzyloxy-benzyl]-chromanon-(4) (4c): 15.3 g 2mal umkristallisiertes 3e wurden wie vorstehend angesetzt und 18 Stdn. gerührt. Der Ansatz wurde dann in 2.5 l Wasser eingerührt. Das daraus über Nacht auskristallisierte Rohprodukt wog, gewaschen und getrocknet, 15 g (95%). Einmaliges Umkristallisieren aus ca. 300 ccm Äthanol ergab 13 g farblose Kristalle. Eine 2mal aus Benzol/Cyclohexan (2+5) und 2mal aus Äthanol umkristallisierte Probe schmolz bei 109–111°. Dünnschichtchromatographie: grüner Fleck, *R_F* 0.85.

C₃₂H₂₈O₇ (524.6) Ber. C 73.27 H 5.38 Gef. C 73.72 H 5.49

Reduktion der Epoxy-chromanone-(4) 4a–c mit Natriumborhydrid zu 5a–c

cis- oder *trans*-(±)-4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-3.3¹α-epoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chroman (5a): Zur gerührten Suspension von 14.9 g (40 mMol) 1 mal umkristallisiertem 4a in 400 ccm Methanol gab man bei 30–35° im Verlaufe von 1/2 Stde. 6.0 g (160 mMol) grobkörniges Natriumborhydrid. Nach 5stdg. Rühren wurde mit 400 ccm Wasser verdünnt. Das Gemisch blieb vor dem Abnutschen 4 Stdn. im Eisschrank. Das über P₂O₅ i. Vak. getrocknete, farblose Reaktionsprodukt wog 9.7 g (65%). Aus Methanol Schmp. 149–151°. Keine Carbonylbande im IR. Dünnschichtchromatographie: brauner Fleck, *R_F* 0.35.

C₂₀H₂₂O₇ (374.4) Ber. C 64.16 H 5.92 Gef. C 63.68 H 6.18

Rückoxydation zu 4a: Die Lösung von 370 mg (1 mMol) 5a in 3 ccm Pyridin goß man bei Raumtemp. in eine 3 Min. vorher hergestellte Suspension von 250 mg (2.5 mMol) Chrom(VI)-oxid in 3 ccm Pyridin. Nach 8stdg. Stehenlassen wurde in 60 ccm Wasser eingerührt, mit Essigester ausgeschüttelt und der Extrakt mit 2*n* H₂SO₄ sowie anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Die Lösung zeigte danach auf dem Dünnschichtchromatogramm nur den Fleck von 4a.

cis- und *trans*-(±)-4-Hydroxy-7.8-dibenzyloxy-3.3¹α-epoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chroman (5b): Die gerührte Suspension von 10.5 g (20 mMol) 4b in 200 ccm Äthanol wurde bei 30° innerhalb von 2 Stdn. in 3 Portionen mit insgesamt 2 g (50 mMol) Natriumborhydrid versetzt und weitere 3 Stdn. gerührt. Der entstandene farblose Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol digeriert und mit Wasser ausgewaschen. Nach Trocknen bei 90°

8.0 g Rohprodukt. Das Filtrat des Reaktionsansatzes wurde in 500 ccm Wasser eingerührt, woraus sich über Nacht zusätzlich 1 g absetzte. Umkristallisieren aus 250 ccm Äthanol ergab 7.7 g farbloses **5b** (73%). Nach 2maligem Umkristallisieren schmolz das Isomeren-gemisch bei 116–126°. Keine Carbonylbande im IR. Dünnschichtchromatogramm: 2 braune Flecken, R_F 0.35 und 0.45.

$C_{32}H_{30}O_7$ (526.6) Ber. C 72.99 H 5.74 Gef. C 72.40 H 5.65

Rückoxydation zu **4b** wie bei **5a**.

cis- und *trans-*(±)-4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-3.3¹a-epoxy-3-[3.4-dibenzyloxy-benzyl]-chroman (**5c**): 10.5 g 1 mal umkristallisiertes **4c** wurden, wie bei **5b** beschrieben, umgesetzt. Aus ca. 150 ccm Äthanol 7.8 g (74%) farbloses **5c**, Schmp. 115–125°. Keine Carbonylbande im IR. Dünnschichtchromatogramm: 2 braune Flecken mit R_F 0.60 und 0.45.

$C_{32}H_{30}O_7$ (526.6) Ber. C 72.99 H 5.74 Gef. C 73.10 H 5.81

Rückoxydation zu **4c** wie bei **5a**.

Reduktion der Epoxy-chromane **5a–c** mit Lithiumaluminiumhydrid zu **6a–c**

cis- oder *trans-*(±)-3.4-Dihydroxy-7.8-dimethoxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chroman (**6a**): Zur Lösung von 3.74 g (10 mMol) **5a** in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gab man rasch 1.0 g (25 mMol) Lithiumaluminiumhydrid. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde 3¹/₂ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zersetzen des überschüss. Lithiumaluminiumhydrids durch vorsichtige Zugabe von Methanol zum abgekühlten Reaktionsansatz wurde in 500 ccm 10proz. Seignettesalz-Lösung eingerührt, die mit 50 ccm 2n NaOH versetzt war, das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft, das dabei ausfallende Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.4 g (64%). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1+1) Schmp. des farblosen Produkts bei 155–156°. Dünnschichtchromatogramm: roter Fleck, R_F 0.40.

$C_{20}H_{24}O_7$ (376.4) Ber. C 63.82 H 6.43 Gef. C 63.77 H 6.43

cis- und *trans-*(±)-3.4-Dihydroxy-7.8-dibenzyloxy-3-[3.4-dimethoxy-benzyl]-chroman (**6b**): Die filtrierte Lösung von 5.2 g (10 mMol) 1 mal umkristallisiertem **5b** in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde in 2 Portionen mit insgesamt 1.2 g (30 mMol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt, wobei jeweils eine heftige Wasserstoffentwicklung einsetzte. Anschließend wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch rührte man — nach Zerstören des überschüss. Alanats durch vorsichtige Zugabe von Methanol — in 500 ccm 10proz. Seignettesalz-Lösung ein, die mit 30 ccm 2n NaOH versetzt war. Das dabei z. T. ausfallende Reaktionsprodukt wurde sofort je 3 mal mit 100 ccm Äther und 100 ccm Essigester extrahiert. Die gesammelten Extrakte wusch man mehrmals mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Eine ölige Masse blieb zurück, die innerhalb 3 Tagen, manchmal auch schon nach wenigen Stdn., durchkristallisierte. Aus Benzol/Cyclohexan (1+1) 4.3 g farblose Kristalle (82%); Schmp. 97–102°. Dünnschichtchromatogramm: 2 Flecken, R_F 0.20 und 0.25.

$C_{32}H_{32}O_7$ (528.6) Ber. C 72.71 H 6.10 Gef. C 73.39 H 6.10

cis- und *trans-*(±)-3.4-Dihydroxy-7.8-dimethoxy-3-[3.4-dibenzyloxy-benzyl]-chroman (**6c**): 5.2 g (10 mMol) 1 mal umkristallisiertes **5c** wurden, wie bei **6b** beschrieben, umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde durch 5maliges Ausschütteln mit je 100 ccm Äther extrahiert. Nach Eindampfen der gewaschenen und getrockneten äther. Lösung blieb eine ölige Masse zurück, die innerhalb weniger Tage im Eisstrank durchkristallisierte. Sie wurde in 50 ccm Äthanol durch Erwärmen auf dem Wasserbad (bei nicht über 60°) gelöst und die Lösung mit ca. 40 ccm Wasser gleicher Temp. bis zur leichten Trübung versetzt. Innerhalb von 2 Tagen

bildeten sich in der Kälte farblose Kristalle; Ausb. 3.9 g (75%). Schmp. des Isomerengemisches nach 3 maligem Umkristallisieren 85–96°. Dünnschichtchromatogramm: 2 anfangs braune, nach längerem Erhitzen der Platte grüne Flecken, R_F 0.20 und 0.30.

$C_{32}H_{32}O_7$ (528.6) Ber. C 72.71 H 6.10 Gef. C 72.62 H 6.00

Ringschluß der Chromane 6 zu 7a–c

(±)-Hämatoxylin-tetramethyläther (7a): Die auf 25–27° gehaltene Lösung von 3.76 g (10 mMol) 6a in 100 ccm Eisessig wurde mit 1 ccm 70proz. Perchlorsäure versetzt, wobei sich die Lösung rasch von Blau über Violett nach Rot verfärbte, und 1 Stde. im verschlossenen Gefäß stehengelassen. Dann rührte man in 250 ccm Wasser ein, neutralisierte mit Natriumhydrogencarbonatlösung, nutschte den entstandenen Niederschlag ab, nahm ihn in 150 ccm Äther auf, wusch die äther. Lösung mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Das nach langsamem Abdampfen des Äthers i. Vak. zurückbleibende, flockige Reaktionsprodukt wog trocken 2.25 g (63%). Das Umkristallisieren gelang nicht. Dann und Hofmann geben nach 2 maligem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 121–124° an³⁾.

Dünnschichtchromatogramm: Ein deutlicher Fleck mit R_F 0.40, mehrere schwache Flecken mit R_F 0.17, 0.27 und 0.75. Der Fleck mit R_F 0.40 dürfte 7a sein (auch in Analogie zu den Dünnschichtchromatogrammen von 7b und 7c). Mit zunehmender Reaktionszeit und -temperatur nahm er ab, während der Fleck mit R_F 0.75 zunahm. Dieser wurde als (±)-Hämatoxylin-tetramethyläther-acetat 7f identifiziert. Dazu wurde der gleiche Ansatz 3 Stdn. auf 80° erhitzt und dann in 10proz. Seignettesalz-Lösung eingerührt, der entstandene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen aus 96proz. Äthanol/Aceton (4+1) mehrmals umkristallisiert. Schmp. 186–187°. Die Identität wurde durch Misch-Schmp. mit 7f bewiesen.

(±)-Hämatoxylin-3.4-dibenzyläther-9.10-dimethyläther (7b): 5.3 g (10 mMol) 1 mal umkristallisiertes 6b wurden wie bei 7a umgesetzt. Dann wurde in 1 l Wasser eingerührt und der nach 3–4 Stdn. auskristallisierte Niederschlag 2 mal aus Benzol/Cyclohexan (3+2) sowie 2 mal aus Aceton/Wasser (2:1) umkristallisiert. Schmp. 160–161.5°; Ausb. nach 1 maligem Umkristallisieren 3.5 g (68%). Dünnschichtchromatogramm: R_F 0.4.

$C_{32}H_{30}O_6$ (510.6) Ber. C 75.28 H 5.92 Gef. C 75.15 H 5.94

(±)-Hämatoxylin-3.4-dimethyläther-9.10-dibenzyläther (7c): Der aus 5.3 g (10 mMol) 1 mal umkristallisiertem 6c wie bei 7b erhaltene kristallisierte Niederschlag wurde in 500 ccm Äther gelöst, die Lösung 3 mal mit je 100 ccm 2*n* NaHCO₃-Lösung und anschließend 3 mal mit je 100 ccm Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis auf ca. 50 ccm eingedampft. Beim langsamen Verdunsten des Äthers bildeten sich farblose Kristalle; Ausb. 4.0 g (78%). Die Kristalle wurden 2 mal vorsichtig (nicht über 60°!) aus Benzol (30 ccm)/Cyclohexan (60 ccm) und, ebenfalls unter langsamem Erkalten, 2 mal aus Methanol umkristallisiert. Nach Trocknen i. Vak. schmolzen die farblosen Kristalle bei 132.5–133.5°. Dünnschichtchromatogramm: rotbrauner Fleck, R_F 0.30.

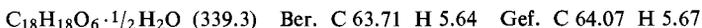
$C_{32}H_{30}O_6$ (510.6) Ber. C 75.28 H 5.92 Gef. C 75.54 H 5.96

Entbenzylierung der Hämatoxylin-dibenzyläther 7b und 7c durch katalytische Hydrierung

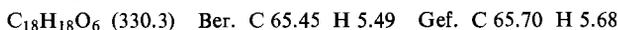
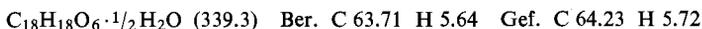
(±)-Hämatoxylin-9.10-dimethyläther (7e): 0.51 g (1 mMol) 4 mal umkristallisiertes 7b wurden in 40 ccm Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst und mit 0.1 g 10proz. Palladium/Kohle unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 3 ccm SO₂-gesättigtes Wasser filtriert, dann nochmals filtriert und schließlich i. Vak. unter N₂ eingedampft. Der Rückstand wurde in demselben Kolben mit 2 ccm Methanol, 5 ccm SO₂-gesättigtem Wasser und 15 ccm Wasser angeschlämmt und unter Einleiten von Stickstoff (Anschütz-Aufsatz)

2 Stdn. auf dem Wasserbad bei 80–90° erhitzt. Bei sehr langsamem Erkalten bildeten sich nach Zugabe frisch gebrochener Kapillarsplitter gelbliche Kristalle, die nach dem Trocknen i. Vak. bei ca. 50° über P₂O₅ 200 mg wogen (59%). Die Trockenpistole war vor dem Erwärmen mehrmals mit Stickstoff durchgespült worden. Schmp. bei vorheriger Rotfärbung 110–140°. UV (Methanol): λ_{\max} 286 nm (log ϵ = 3.80), λ_{\min} 257 nm (log ϵ = 3.17). Dünnschichtchromatogramm: Platte mit MN-Cellulose 300 G; Fließmittel Ameisensäure/Wasser (1+10); Sprühmittel äthanol. KOH-Lösung; blaßbrauner Fleck, R_F 0.55.

Analog zu **7d** wurde $\frac{1}{2}$ Kristallwasser angenommen.



(±)-Hämatoxylin-3.4-dimethyläther (**7d**): 0.51 g (1 mMol) 4 mal umkristallisiertes **7c** wurden, wie bei **7e** beschrieben, entbenzylt. Die Reaktionslösung wurde aus der Schüttelente in 10 ccm SO₂-gesättigtes Wasser hineinfltriert und auf dem Wasserbad bei ca. 50° i. Vak. unter N₂ bis auf ca. 10 ccm eingedampft. Dann wurden 5 ccm SO₂-gesättigtes Wasser und unter Rückfluß und Einleiten von N₂ ca. 10 ccm Dioxan bis zur vollständigen Lösung zugesetzt. Anschließend wurde abgenutscht und das Filtrat i. Vak. bei nicht über 50° langsam bis auf ca. 10 ccm eingedampft, wobei sich bereits die ersten Kristalle bildeten, die sich beim Abkühlen rasch vermehrten. Insgesamt bildeten sich im Verlaufe von 24 Stdn. im Eisschrank 250 mg gelbliche Kristalle (Ausb. 74%). Auf Grund der Elementaranalyse wurde $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser angenommen, das bei 1 stdg. Trocknen i. Vak. bei 120° verschwand. UV (Methanol): λ_{\max} 292 nm (log ϵ = 3.75), λ_{\min} 256 nm (log ϵ = 3.03). Dünnschichtchromatogramm: Platte mit MN-Cellulose 300 G; Fließmittel tert.-Butylalkohol/Wasser (2+10); Sprühmittel äthanol. KOH-Lösung; orangefarbener Fleck, R_F 0.80.



Schmp. bei 260° (ab ca. 220° Verfärbung).

Konstitutionsbeweise von 7a, 7e und 7d durch Darstellung des (±)-Hämatoxylin-tetramethyläther-acetats 7f

Aus **7a** (nach l. c.³⁾): Nach 2 maligem Umkristallisieren aus 96proz. Äthanol/Aceton (4+1) schmolz das Produkt bei 186–187°. Eine Mischung mit dem von *Dann* und *Hofmann* aus auf dem Wege über (±)-Hämatoxylin dargestelltem Acetat³⁾ schmolz bei gleicher Temperatur.

Da die beiden (±)-Hämatoxylin-dimethyläther **7e** und **7d** im alkalischen Bereich schnell autoxydieren, wurden sie zunächst mit Diazomethan methyliert. Da diese Methylierung, wie die Dünnschichtchromatogramme zeigten, nicht ganz vollständig verlaufen war, wurde mit Dimethylsulfat nachmethyliert.

Aus **7e**: 200 mg (0.6 mMol) **7e** wurden in ca. 4 ccm Methanol/Wasser (10+1) bei Raumtemp. im Reagenzglas unter starkem Schwenken mit so viel Diazomethan-Lösung versetzt, bis eine gelbe Farbe bestehenblieb und weiterer Zusatz keine N₂-Entwicklung mehr zur Folge hatte. Anschließend wurde vorsichtig i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 7 ccm Aceton, 0.25 ccm Dimethylsulfat und 1.5 g trockenem Kaliumcarbonat unter Feuchtigkeitsausschluß 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 70 ccm Wasser, dem 1 ccm 2*n* NaOH zugesetzt war, eingerührt und einige Stdn. stengelassen. Dann extrahierte man 3 mal mit je 20 ccm Essigester, trocknete den Auszug über Natriumsulfat, dampfte i. Vak. ein und acetylierte den Rückstand wie bei **7a**. Es entstanden 60 mg *Acetat*; Schmp. 186–187°. Der Misch-Schmp. bewies wie oben die Identität.

Aus **7d**: Wie vorstehend, nur wurde **7d** in 4 ccm Dioxan/Methanol/Wasser (4+5+1) gelöst. Die Ausb. an bei 186–187° schmelzendem *Acetat* war ebenfalls 60 mg. Die Identität wurde wie oben durch Misch-Schmp. bewiesen.