

# Über die chemische Untersuchung von Eriodictyon glutinosum

(II. Mitteilung)

von

Dr. Gustav Mossler.

Aus dem chemischen Laboratorium des allg. österr. Apothekervereines in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung vom 13. Juni 1907.)

In einer früheren Mitteilung<sup>1</sup> ist von mir über die Untersuchung der chemischen Bestandteile von *Eriodictyon glutinosum* berichtet worden. Längere Zeit nach dem Einlauf der Arbeit beim Redaktionskomitee, während welcher die Untersuchung fortgesetzt wurde, aber noch vor deren Veröffentlichung, war von Frederick B. Power und Frank Tutin eine »Chemical Examination of *Eriodictyon*«<sup>2</sup> erschienen, welche im wesentlichen die gleichen Ergebnisse aufwies.

Der von mir näher untersuchte, aber nicht völlig aufgeklärte Körper  $C_{16}H_{16}O_6$ , den ich Eriodictyonon zu nennen vorschlug, wurde von ihnen unter dem Namen Homo-Eriodictyol als eine kristallinische Substanz von Phenolcharakter mit der gleichen Formel beschrieben, jedoch zunächst nicht näher untersucht. Sie beschrieben ferner eine »neue, gelbe, kristallinische Substanz der Formel  $C_{16}H_{14}O_6$  von gleichfalls Phenolcharakter«, welche sie in einer Ausbeute von 0·014% erhielten, und einen Eriodictyol genannten phenolischen Körper  $C_{16}H_{12}O_6$  mit dem Schmelzpunkt 267°. Letzteren Körper dürfte

<sup>1</sup> Liebig's Annalen, Bd. 351 (1907) p. 233, Lieben-Festschrift.

<sup>2</sup> Pharmac. Review., Vol. 24 (1906), Nr. 10.

ich gleichfalls erhalten haben, allerdings in Form eines Acetyl-derivates, indem gelegentlich der Darstellung einer größeren Menge des Acetylderivates des Eriodictyonon beim Umkristallisieren ein in Alkohol schwer löslicher, weißer Körper vom Schmelzpunkte  $182^{\circ}$  zurückblieb, der nach zwei Bestimmungen I.  $63.20\%$  C und  $4.24\%$  H, II.  $62.93\%$  C und  $3.98\%$  H enthielt und bei der Bestimmung des Methoxygehaltes nach Zeisel  $7.06\%$  Methoxyl lieferte. Das Acetyl-derivat des Eriodictyonon ist leicht in Alkohol löslich, schmilzt bei  $158^{\circ}$  und besitzt  $62.27\%$  C,  $4.68\%$  H und liefert  $6.59\%$  Methoxyl.

Mit Rücksicht auf die im Gange befindliche Untersuchung von Power und Tutin beschränkte ich mich auf die Fortsetzung der Untersuchung des Eriodictyonon (Homo-Eriodictyol), von welchem Körper ich schon eine Reihe von Resultaten erhalten hatte zu einer Zeit, als von den beiden Forschern erst die nähere Untersuchung angekündigt wurde.

In der früheren Mitteilung war gezeigt worden, daß die Formel  $C_{16}H_{14}O_6$  in  $C_{15}H_7(OCH_3).(OH)_4O$  aufgelöst werden kann, indem eine Methoxylgruppe, vier acetylierbare Hydroxylgruppen, ferner ein wahrscheinlich doppelt gebundenes Sauerstoffatom vorhanden sind. Ferner wurde durch trockene Destillation als Spaltungsprodukt Kreosol erhalten. Der Körper reagiert mit Brom, indem 4 Atome verbraucht werden, doch wurde bei der Analyse des Bromides ein niedrigerer Bromgehalt gefunden, als für eine durch Addition von 4 Atomen Brom entstandene Verbindung berechnet wird.

#### **Wiederholung der Bromeinwirkung.**

Das in Essigäther gelöste Tetraacetylderivat wurde unter Kühlung mit einer Lösung von Brom in Chloroform versetzt. Schon der erste Tropfen bewirkte Braunfärbung, welche auch bei längerem Stehen nicht verschwand. Ein anderer Versuch, wobei die Lösung durch einige Stunden mit einer gemessenen Brommenge in der Kälte stehen gelassen und dann der Bromüberschuß zurückgemessen wurde, ergab, daß Brom mit dem Acetylderivat überhaupt nicht reagiert. Dadurch wurde die frühere Annahme von doppelten Bindungen im Eriodictyonon

unwahrscheinlich, da sonst auch das Acetylderivat Brom addieren müßte, vielmehr ist die substituierende Einwirkung von Brom anzunehmen, wobei im Acetylderivate durch die Anhäufung der sauren Gruppen eine Bromeinwirkung verhindert wird.

Zur Entscheidung wurde Eriodictyonon nach der von Parker M'Ilhiney angegebenen Methode<sup>1</sup> der Bromeinwirkung unterworfen, wobei außer der Gesamtmenge des umgesetzten Brom auch die zu Bromwasserstoff umgesetzte Menge Brom gemessen wird.

0·4408 g Substanz verbrauchten 0·4544 g Br zur Umsetzung, davon wurden 0·2056 g Br zu HBr umgesetzt.

100 Teile brauchen zur Umsetzung  $C_{16}H_{14}O_6 + 4Br = C_{16}H_{12}O_6Br_2 + 2HBr$ .

	Gefunden	Berechnet
Br . . . . .	103·8	105·9
und setzen Br zu HBr um . . . . .	46·6	52·9

Die Zahlen beweisen, daß die Einwirkung von Brom auf Eriodictyonon nicht unter Addition an doppelte Bindungen erfolgt, sondern, daß der Körper eine gesättigte Verbindung vorstellt, in welcher 2 Wasserstoffatome durch Brom substituiert werden.

Eine Wiederholung der Brombestimmung im Bromprodukte, welches durch langes Stehen über Ätzkali von dem nach den früheren Erfahrungen hartnäckig anhaftenden Bromwasserstoff befreit worden war, ergab dementsprechend einen Gehalt von 31·74% Br (berechnet für  $C_{16}H_{12}O_6Br_2$  34·79%).

### Darstellung des Hydrazons.

Eriodictyonon erweist sich gegen Alkali als sehr leicht angreifbarer Körper. Die ursprünglich rein gelben Lösungen in Ammoniak, Lauge oder Natriumcarbonat färben sich rasch beim Stehen, sofort durch Erwärmen dunkelrot, wobei nach dem Ansäuern ein in Äther leicht lösliches, rotgefärbtes, nicht kristallisierbares, sauer reagierendes Harz entsteht, welches weniger Kohlenstoff, aber mehr Wasserstoff enthält als der

<sup>1</sup> Am. Soc., 16, 275 (1894).

ursprüngliche Körper. Das gleiche Resultat wird beim Verseifen des Acetylderivates erhalten. Es war naheliegend, daß das früher beobachtete Verhalten gegen Hydroxylamin bei längerem Kochen, wobei ein größerer Stickstoffgehalt des Oxims gefunden wurde, während das Acetylderivat in der berechenbaren Weise reagiert, auf eine ähnliche Einwirkung Base zurückzuführen ist, wobei neben dem Oxim vielleicht teilweise ein Salz entsteht. Es wurde daher die Darstellung des Phenylhydrazons in essigsaurer Lösung versucht. Dazu wurde die Lösung von Eriodictyonon in Alkohol mit einer essigsäuren Lösung von Phenylhydrazin durch mehrere Tage im Vakuum stehen gelassen, bis der Alkohol fast völlig verdunstet war, dann wurde das Reaktionsprodukt sorgfältig mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die erhaltenen gelben Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von 184 bis 186°

0·3158 g gaben 18·1  $cm^3$  Stickstoff bei 16° und 744 mm.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{16}H_{14}O_5$ (N·NH·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	Gefunden
N .....	7·14	6·54

Da das Acetylderivat mit Hydroxylamin ein Oxim liefert und auch vom ursprünglichen Körper in essigsaurer Lösung ein Hydrazon erhalten wird, ist die Eigenschaft des letzten Sauerstoffatoms als doppelt gebunden sichergestellt. Es blieb noch die Frage zu entscheiden, ob mit Rücksicht auf die reduzierenden Eigenschaften des Eriodictyonon eine Aldehydgruppe oder eine Ketongruppe vorliegt, wobei die Reduktionswirkung auf die Phenolgruppe zurückzuführen ist.

#### Fortsetzung der Oxydationsversuche.

Das Eriodictyonon wird, wie in der früheren Mitteilung gezeigt wurde, in alkalischer Lösung durch Permanganat in ein rotes Harz verwandelt. Das Harz besitzt die gleichen Eigenschaften wie das durch Alkalieinwirkung allein gebildete Harz, so daß die Verharzung durch Alkali wahrscheinlich auf einen Oxydationsvorgang durch den Luftsauerstoff zurück-

zuführen ist. Es wurde dann das Acetylderivat in fein vertheiltem Zustande in Wasser mit einigen Tropfen Permanganatlösung versetzt. Selbst nach einer Woche war die Violettfärbung noch nicht verschwunden, hingegen trat rasche Reduktion auf Zusatz von Alkali ein. Der größte Teil des Acetylderivates wurde durch Filtrieren unverändert zurückgewonnen, daneben war, wie früher, das rote Harz entstanden. Ebenso vergeblich war ein Versuch, durch Wasserstoff-superoxydeinwirkung auf Eriodictyonon bei längerem Stehen in der Kälte und durch anhaltendes Erwärmen unter wiederholtem Zusatze eine Oxydation durchzuführen. Die Versuche einer vergeblichen Oxydation zeigen, daß das doppelt gebundene Sauerstoffatom als Ketonsauerstoff aufzufassen ist, ferner daß auch von den veresterbaren Hydroxylgruppen keine bei neutraler Reaktion der weiteren Oxydation fähig ist. Scharfe Oxydationsmittel führen, wie früher gezeigt worden war, zur völligen Zerstörung.

#### Bestimmung der optischen Aktivität.

Eine Lösung von 0·8827 g Eriodictyonon in 18·497 g Essigäther, welche das spezifische Gewicht 0·970 besaß, zeigte bei Natriumlicht und 20° im 200 mm-Rohre eine Drehung von  $-2\cdot49^\circ$ . Daraus berechnet sich eine molekulare Drehung von

$$(\alpha_{D20^\circ}) = -28\cdot21^\circ.$$

#### Aufspaltung mit Salzsäure.

Die Kalischmelze hatte zu vollständiger Verharzung geführt. Es wurde nun Eriodictyonon mit rauchender Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 120° durch vier Stunden erhitzt. Das erhaltene Produkt bestand aus einer roten, halbflüssigen, nach Teer riechenden Masse, welche aus keinem Kristallisationsmittel Kristalle abschied. Zur Reinigung wurde im Vakuum destilliert. Es ging bei 20 mm Druck zwischen 205 und 220° in eine nach Kreosot riechende Flüssigkeit über, welche beim Stehen Kristalle abschied. Diese wurden von dem flüssigen Anteil durch Absaugen getrennt und aus Äther umkristallisiert. Sie zeigten dann einen Schmelzpunkt von 103°

und waren auch in Wasser leicht löslich. Die Lösung nahm auf Zusatz von Eisenchlorid smaragdgrüne Färbung an, welche auf Zusatz eines Tropfens Natriumbicarbonatlösung in Violett umschlug. Bei der Verbrennung ergaben:

0·1893 g Substanz 0·4532 g CO<sub>2</sub> und 0·0957 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Teilen:	Berechnet für <u>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub></u>	Gefunden
C .....	65·45	65·32
H .....	5·45	5·62

Damit sind die Kristalle als Brenzkatechin identifiziert. Der flüssig gebliebene Anteil konnte wegen der zu geringen zur Verfügung stehenden Menge keiner weiteren Reinigung durch Destillation unterzogen werden. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid grün gefärbt. Bei der Elementanalyse geben

0·1698 g Substanz 0·4183 g CO<sub>2</sub> und 0·1042 g H<sub>2</sub>O.

In 100 Teilen:	Berechnet für <u>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub></u>	Gefunden
C .....	67·74	67·23
H .....	6·45	6·82

Der Körper ist wahrscheinlich als verunreinigtes und deshalb nicht kristallisierendes Homobrenzkatechin aufzufassen, dessen Entstehung aus dem schon früher als Spaltungsprodukt aufgefundenen Kreosol durch Entmethylierung infolge der Salzsäureeinwirkung erklärlich ist.

Die Entstehung des neben dem wahrscheinlichen Homobrenzkatechin aufgefundenen Brenzkatechin aus Homobrenzkatechin, beziehungsweise dessen Monomethoxylderivat, dem früher festgestellten Kreosol, durch Abspaltung der Methylgruppe, ist nicht leicht annehmbar, weshalb die Anwesenheit eines zweiten Benzolkernes angenommen werden darf.

### Methylierungsversuche.

Es wird hierauf der Versuch unternommen, die Hydroxylgruppen in die Methyläther überzuführen und dadurch für eine

folgende Kalischmelze zu schützen. Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat schlugen infolge Verharzung durch Alkaliwirkung fehl, hingegen führte Diazomethan zum Ziele. Zu dem in ätherischer Lösung befindlichen Diazomethan wurde Eriodictyonon in fein verriebenem Zustande zugefügt, wobei unter Stickstoffentwicklung Lösung eintrat. Nach kurzer Zeit kristallisierte ein farbloser Körper aus, der durch Filtration abgetrennt wurde. Durch Kristallisation aus absolutem Alkohol wurde die in Äther schwer lösliche Substanz in Form von zarten, zu morgensternartigen Gebilden vereinigten Prismen erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 160°. Der Körper reduzierte ammoniakalische Silberlösung, löste sich mit gelber Farbe in Ammoniak oder Lauge, wobei durch Erwärmen Rotfärbung eintrat und beim Ansäuern eine harzige Substanz zurückgehalten wurde. Eisenchlorid färbte die alkoholische Lösung intensiv rot.

0·2298 g lieferten nach Zeisel 0·3498 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{15}H_{10}O_4(OCH_3)_2$	
OCH <sub>3</sub> .....	19·6	20·1

Es war also nur eine Methoxylgruppe neben der schon vorhandenen eingetreten.

Hierauf wurde das methylierte Produkt neuerdings in ätherische Diazomethanlösung eingetragen, wobei neuerliche Stickstoffentwicklung unter Lösung eintrat. Nach 48stündigem Stehen wurde der Äther, der noch überschüssiges Diazomethan enthielt, abdestilliert. Die zurückbleibende, rasch kristallinisch erstarrende Masse wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert und in Form von gelben, zu sternartigen Gebilden vereinigten Nadeln erhalten, welche bei 162° schmelzen. Die Kristalle waren unlöslich in Alkali und zeigten mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung keine Farbenreaktion.

0·2137 g lieferten nach Zeisel 0·5784 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{15}H_8O_2(OCH_3)_4$	
OCH <sub>3</sub> .....	36·0	35·7

Es sind somit bei längerer Einwirkung eines Überschusses an Diazomethan neben der vorhandenen Methoxylgruppe noch drei Hydroxyle in Methoxyl übergeführt worden. Die Unlöslichkeit dieses Körpers in Alkali und das Ausbleiben einer Reaktion mit Eisenchlorid lassen die neben den methylierten und als Phenolhydroxyl aufzufassenden Hydroxyle noch frei vorhandene vierte Hydroxylgruppe, welche aber acetylierbar ist, als alkoholisches Hydroxyl ansprechen, welches mit Rücksicht auf die früher festgestellte Resistenz des Eriodictyonons gegen Oxydation bei Ausschaltung von Alkali ein tertiäres Hydroxyl sein muß. Eriodictyonon enthält somit neben der Methoxylgruppe noch drei Phenolhydroxyle und ein tertiäres Alkoholhydroxyl. Damit im Zusammenhange steht die Bildung von Brenzkatechin, welches zwei Hydroxylgruppen liefert, neben Homobrenzkatechin, das aus dem gleichfalls nachgewiesenen Kreosol entsteht, welches das dritte Hydroxyl und das Methoxyl enthält.

#### **Kalischmelze des methylierten Körpers.**

Das methylierte Produkt wurde sodann der Kalischmelze unterworfen, bis gleichmäßiger Fluß eingetreten war. Die in Wasser gelöste rote Schmelze gab nichts an Äther ab. Beim Ansäuern mit Schwefelsäure entwich reichlich Kohlensäure, bei der folgenden Wasserdampfdestillation konnte kein mit Wasserdämpfen flüchtiger Körper erhalten werden. Die saure Lösung wurde hierauf in einem Schacherlapparate mit Äther ausgezogen. Vollständige Entfärbung konnte hierbei nicht erzielt werden. Der Äther hinterließ nach dem Verdunsten eine mit harzigen Verunreinigungen verschmierte Kristallmasse, welche durch Abpressen und Umkristallisieren aus Äther gereinigt wurde. Die erhaltenen nadelförmigen Kristalle waren in Wasser löslich, die Lösung nahm auf Zusatz von Eisenchloridlösung Grünfärbung an, welche durch Zusatz von Soda-lösung erst blau, dann rot wurde. Die bei 100° getrockneten Kristalle schmolzen unter Zersetzung bei 190° und gaben bei der Elementaranalyse aus

0·1638 g Substanz 0·3263 g CO<sub>2</sub> und 0·0574 g H<sub>2</sub>O.

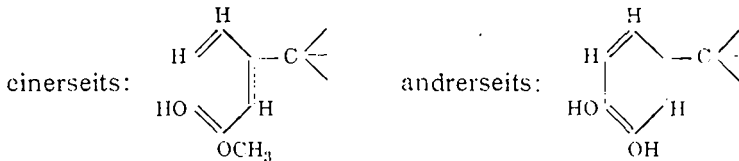


In 100 Teilen:

	Berechnet	
	$C_6H_3(OH)_2COOH$	Gefunden
C .....	54·54	54·33
H .....	3·89	3·67

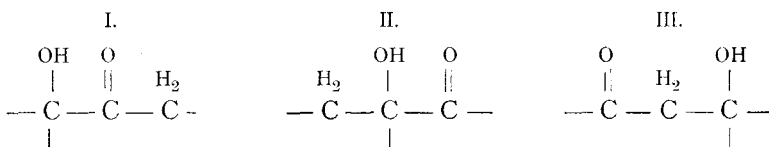
Dadurch erscheint die entstandene Säure als Protocatechusäure identifiziert. Ein anderer entstandener Körper konnte nicht nachgewiesen werden.

Im folgenden soll der Versuch gemacht werden, aus dem erhaltenen Resultate eine Konstitutionsformel des Eriodictyonon aufzustellen. Enthalten ist einerseits ein Benzolkern, der ein Methoxyl und ein Hydroxyl, ferner ein Seitenkettenkohlenstoffatom enthält, das als Bindeglied zum Rest des Moleküles anzusehen ist. Dies ist aus der Bildung von Kreosol bei der trockenen Destillation, ferner aus der Bildung von Protocatechusäure zu folgern. Andererseits stehen zwei andere Hydroxylgruppen in Orthostellung an einem zweiten Benzolkern, was aus der Bildung von Brenzkatechin neben Homobrenzkatechin und auch aus der Anzahl der nachgewiesenen Phenolhydroxyle zu schließen ist. Da bei der Kalischmelze des Methylderivates nur Protocatechusäure entsteht, muß sich ein Bindeglied zum Reste des Moleküles wie beim erstgenannten Benzolkern in der 1, 3, 4-Stellung befinden. Es sind somit zwei Kerne vorhanden,



Damit wäre die Stellung und Zugehörigkeit von 15 Atomen Kohlenstoff, 12 Atomen Wasserstoff und 4 Sauerstoffatomen festgelegt. Es bleibt, entsprechend der Formel  $C_{16}H_{14}O_6$  noch die Stellung von einem Kohlenstoffatom, einem als doppelt in Ketoform gebundenen Sauerstoffatom, einem tertiären Alkoholhydroxyl und einem Wasserstoffatom fraglich, welche zwischen den beiden Benzolkernen stehen und zusammen mit den an den Benzolkernen als Verbindungsteile stehenden

Kohlenstoffatomen der Carboxylgruppe der erhaltenen Protocatechusäure die Brücke bilden müssen, da entsprechend der Forderung eines tertiären Hydroxyles ein Kohlenstoffatom an drei andere Kohlenstoffatome gebunden sein muß, ferner ein Kohlenstoffatom infolge der optischen Aktivität, welche bei Benzolderivaten nur in einer Seitenkette eintreten kann, asymmetrisch sein muß und dies aus naheliegenden Gründen nur das tertiäre Kohlenstoffatom sein kann. Doppelte Bindung ist nicht vorhanden. Demnach kann man der Brücke nur eine der drei möglichen Konfigurationen



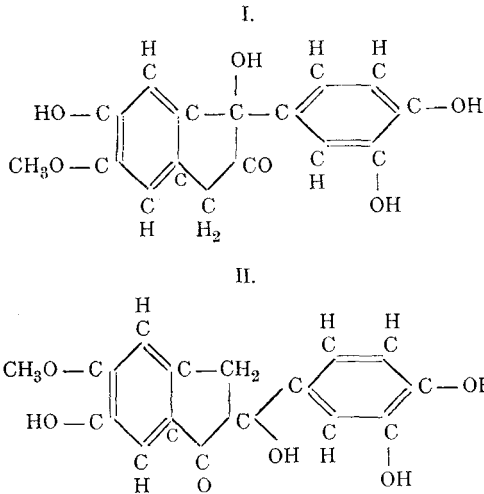
zuschreiben, wobei bei jedem Kohlenstoffatom die noch freie Valenz wieder an Kohlenstoff gebunden ist. Dies erfordert, daß zwei Kohlenstoffatome an einem Benzolkerne stehen, außerdem sind zur Absättigung neben dem Hydroxyl noch zwei Wasserstoffatome nötig, während nach der früheren Aufstellung nur eines disponibel wäre, weshalb gleichfalls angenommen werden muß, daß an Stelle eines Wasserstoffatoms eines Benzolkernes die zweite Kohlenstoffbindung tritt und dieses an der Brücke steht.

Die Bildung von Kreosol bei der trockenen Destillation macht die relative Stellung der Methylengruppe der Brücke und der Methoxylgruppe des einen Benzolkernes als Meta-stellung wahrscheinlich.

Dadurch wird die mit III bezeichnete Möglichkeit ausgeschlossen und bleiben nur die mit I und II bezeichneten Gruppierungen übrig. Bei Gruppierung I würde durch Ringschließung mit dem das Methoxyl tragenden Benzolkern eine Konfiguration geschaffen, welche sich von Hydrinden ableiten läßt. Bei Gruppierung II kann das der Methylengruppe benachbarte tertiäre Kohlenstoffatom mit dem das Methoxyl tragenden Benzolkerne einen aus vier Kohlenstoffatomen bestehenden Ring schließen, was der weniger wahrscheinliche Fall ist, bei Ringschluß durch die beiden endständigen Kohlenstoffatome

mit dem durch die Methoxygruppe gekennzeichneten Benzolkerne würde gleichfalls eine von Hydrinden sich ableitende Gruppierung geschaffen.

Dementsprechend wären zwei Konfigurationsmöglichkeiten gegeben:



In beiden Fällen ist bezüglich der Stellung der Methoxygruppe eine Stellungsisomerie möglich. Beiden Konfigurationsmöglichkeiten werden die erhaltenen Spaltungsprodukte gerecht, wobei im zweiten Fall für eine Hälfte die Entstehung der Protocatechusäure indirekt aus einer primär entstehenden und durch Kohlensäureabspaltung weiter zersetzten Dicarbonsäure anzunehmen ist.