

# Zur Konstitution des Equols

Von

F. WESSELY, H. HIRSCHSEL, G. SCHLÖGL-PETZIWAŁ

unter Mitwirkung von F. PRILLINGER

Aus dem II. chemischen Universitätsinstitut Wien

(Eingegangen am 15. 12. 1937, vorgelegt in der Sitzung am 16. 12. 1937).

Bei der Gewinnung von Oestron aus Pferdeharn wurde von MARRIAN<sup>1</sup> ein physiologisch inaktiver Stoff isoliert, den er Equol nannte. Von dem genannten Forscher stammen auch die im folgenden angegebenen Versuchsergebnisse:

Equol hat die Formel  $C_{15}H_{14}O_3$  und besitzt 2 phenolische Hydroxylgruppen. Das dritte Sauerstoffatom muß in einem Heteroring enthalten sein. Näheren Einblick in die Konstitution des Stoffes gewann MARRIAN durch die Kalischmelze. Es wurde an Säuren gefunden:  $\beta$ -Resorcyssäure, *p*-Oxy-benzoessäure; an phenolischen Bestandteilen: Resorcin, *p*-Aethyl-phenol und ein Phenol der Formel  $C_{15}H_{14-16}O_3$ , das in Form eines bei 134° schmelzenden „Tribenzoylderivates“ aus den höher siedenden phenolischen Anteilen der Kalischmelze isoliert wurde. Die Verseifung dieses Benzoylderivates lieferte MARRIAN ein nur langsam kristallisierendes Phenol, für das der Schmelzpunkt 136—137° angegeben wird. Bei dessen Methylierung mit Diazomethan wurde ein Dimethylderivat der Formel  $C_{15}H_{12}O(OCH_3)_2$  erhalten, das eine starke MILLON-Reaktion gibt. Deshalb glaubt MARRIAN, daß der Methyläther eine schwer methylierbare freie phenolische Hydroxylgruppe enthält.

Auf Grund dieser Ergebnisse stellte MARRIAN für das Equol 4 mögliche Konstitutionsformeln I—IV auf, von welchen er II für sehr unwahrscheinlich hält, da diese Formel „die Bildung der  $\beta$ -Resorcyssäure und des *p*-Aethyl-phenols nicht erkläre“. Eine weitere Entscheidung zwischen den verbleibenden Formeln trifft MARRIAN nicht.

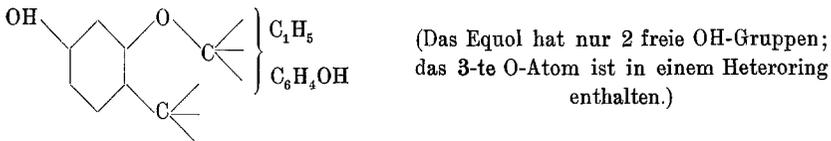
Die Feststellung der Konstitution des Equols erschien im Hinblick auf einen möglichen genetischen Zusammenhang mit den oestrogenen Hormonen von Interesse. Ein solcher wurde nahegelegt durch U. V. Absorptionsmessungen, die Hr. Doz. Dr. FUCHS

<sup>1</sup> Biochem. J. 26 (1932) 1227; 29 (1935) 1586.

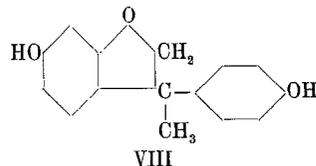
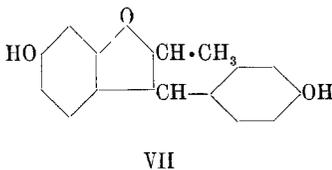
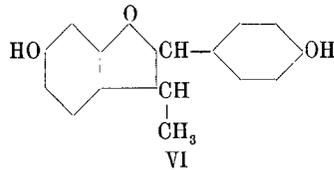
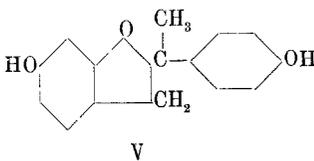
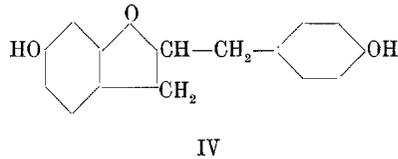
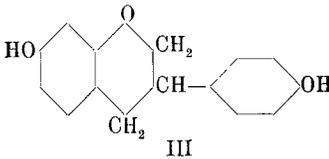
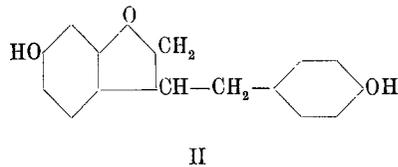
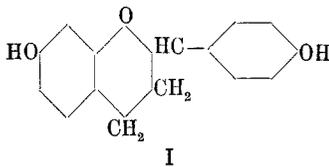
(Pharmakognostisches Institut der Wiener Universität) ausgeführt hat. Es ergab sich bei diesen Versuchen weitgehende Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Oestron und Equol.

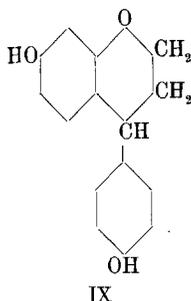
Es besteht aber auch nach unseren Versuchen keine engere chemische Verwandtschaft zwischen den beiden Stoffen. Über die Ergebnisse MARRIANS hinaus, die sich in einigen Punkten als ergänzungsbedürftig erwiesen haben, erlauben es unsere Versuchsergebnisse, von den möglichen Formeln für das Equol I—IX sieben mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Es bleiben als Ausdruck für das Equol nur mehr die Formeln III und V übrig.

Bei der Kalischmelze haben auch wir  $\beta$ -Resorcyl- und *p*-Oxybenzoesäure erhalten. Aus der auf Grund dieser Befunde schon von MARRIAN abgeleiteten Partialformel



sind außer den von diesem Autor diskutierten Formeln noch weitere 5 (V—IX) möglich. (Von 4gliedrigen O-Heterocyklen abgesehen.)



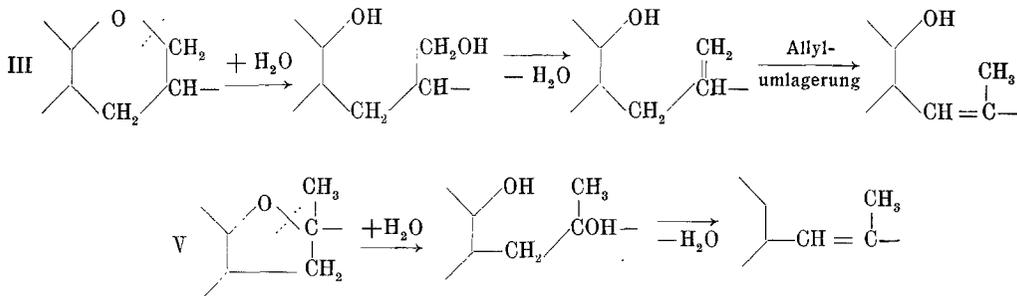


Die Formeln enthalten ein asym. C-Atom, was in Einklang mit der optischen Aktivität des Equols steht.

Bei einer anders durchgeführten Aufarbeitung der Kaliumschmelze erhielten wir eine gut kristallisierende Substanz der Formel  $C_{15}H_{14}O_3$ , (X), die bei  $162^\circ$  schmilzt. Sie enthält 3 freie phenolische Hydroxylgruppen, die durch Acylierung und Methylierung nachweisbar sind; ferner eine Doppelbindung, denn Hydrierung führt unter Aufnahme eines Mols Wasserstoff zu dem Triphenol  $C_{15}H_{16}O_3$  (Xb).

Die Konstitution des Phenols  $C_{15}H_{14}O_3$  im Sinne der Formel X wurde durch Ozonisation und Synthese bewiesen. Die Ozonisation des Trimethyläthers von X (Xa) lieferte 2,4-Dimethoxy-benzoesäure und *p*-Methoxy-acetophenon. Die Synthese führt auf dem S. 218 skizzierten Weg zu der Verbindung Xa. Ferner wurde Xb synthetisch hergestellt und erwies sich mit dem entsprechenden Abbaustoff als identisch.

Wenn die Kaliumschmelze ein ohne Umlagerung des C-Gerüsts des Equols verlaufender hydrolytischer Eingriff ist, muß dem Equol die Konstitution III oder V zukommen. Denn die Entstehung von X ist nur aus III und V möglich:





Eine exakte Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist auf Grund der bisherigen Versuche nicht möglich. Für die Formel III sprechen folgende Überlegungen: III ist als 7-Oxy-3-(4'-oxyphenyl)-chroman = 7,4'-Oxy-isoflavon, ein Reduktionsprodukt des Isoflavons Daidzeins<sup>2</sup>. Da nach Mitteilungen des Herrn Dr. LECHNER (Sanabo Wien) Equol nicht immer im Harn aufzufinden ist, sondern nur bei einer bestimmten Art der Fütterung, könnte das Auftreten dieses Stoffes durch reduktive Umwandlung des möglicherweise in der Nahrung enthaltenen Daidzeins erklärt werden.

Zur Beurteilung der Frage, ob bei der Kalischmelze Umlagerungen des C-Gerüsts des Equols (z. B. Wanderung des *p*-Oxy-phenylrestes) eintreten können, fehlt ein völlig entsprechendes Vergleichsmaterial. Wir möchten solche Reaktionen für unwahrscheinlich halten. Es wäre z. B. aus I, das ja auch in nahen Beziehungen zu bekannten Naturstoffen steht, die Entstehung von X möglich, wenn der *p*-Oxyphenylrest nach Stellung 3 wanderte. Derartiges wurde bei der Wasserabspaltung aus Catechintetramethyläther<sup>3</sup> beobachtet. Daß dem Equol aber nicht die Formel I zukommen kann, folgt aus den ganz anderen chemischen Eigenschaften der von uns synthetisch hergestellten Verbindung I (7,4'-Dioxy-flavan). Sie ist ähnlich wie andere von FREUDENBERG<sup>4</sup> hergestellte Verbindungen dieses Typus zum Unterschied vom Equol sehr säureempfindlich.

Wir haben noch auf das von MARRIAN bei der Kalischmelze erhaltene höhere Phenol einzugehen. Das von diesem Forscher erhaltene „Tribenzoylprodukt“ hat nicht die Formel  $C_{15}H_{11-13}(OCOC_6H_5)_3$ , sondern die Zusammensetzung  $C_{15}H_{12}O(OCOC_6H_5)_2$ . Das dritte Sauerstoffatom liegt nicht als freie phenolische Hydroxylgruppe vor. Das gleiche ist bei dem von MARRIAN beschriebenen Dimethyläther der Fall. Der positive Ausfall der MILLON-Reaktion besagt nichts, da auch der Trimethyläther von X eine Reaktion gibt.

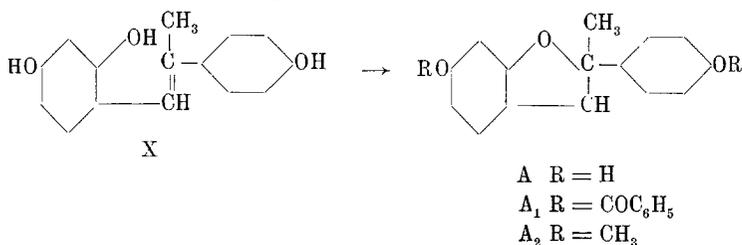
Nach unseren Versuchen handelt es sich bei dem Phenol, das dem Benzoyl- bzw. Methylderivat MARRIANS zugrunde liegt, nicht um ein primäres Spaltprodukt des Equols, sondern um ein sekundäres Umlagerungsprodukt des von uns erhaltenen Triphenols X. Wird dieses nämlich destilliert — MARRIAN reinigt die phenolischen

<sup>2</sup> E. WALZ, Liebigs Ann. Chem. **489** (1931) 118.

<sup>3</sup> FREUDENBERG und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **441** (1925) 159.

<sup>4</sup> Liebigs Ann. Chem. **510** (1934) 193. Die von uns durchgeführte Synthese von I beschreiben wir an anderer Stelle.

Spaltstücke der Kalischmelze durch Destillation — so geht es dabei in ein bisher nicht kristallisiert erhaltenes, glasig erstarrendes Öl über, aus dem sich durch Benzoylierung, bzw. Methylierung in ausgezeichneter Ausbeute das von MARRIAN beschriebene Benzoyl- bzw. Dimethylderivat  $A_1$  und  $A_2$  erhalten lassen. Diese beiden Verbindungen sind optisch inaktiv und enthalten keine Doppelbindung mehr. Dem ihnen zu Grunde liegenden Phenol muß die Formel A und ein Bildungsmechanismus analog dem Übergang: Chalkon  $\rightarrow$  Flavanon zugrunde liegen:



Es wäre für den Fall, daß dem Equol die Formel V zukommen sollte, dieser Stoff ein Antipode der inaktiven Verbindung A.

Durch im Gang befindliche Versuche hoffen wir in Kürze eine eindeutige Entscheidung zwischen den für das Equol verbleibenden Konstitutionsmöglichkeiten III und V treffen zu können.

Für die Überlassung des Ausgangsmaterials haben wir den Firmen Chinoin (Budapest) und Sanabo (Wien) bestens zu danken.

### Experimenteller Teil.

Das *Equol* wurde aus verdünntem Alkohol umgelöst. Es enthält im lufttrockenen Zustand Kristallwasser, das langsam entweicht. Zur Analyse wurde bei 12 mm im Toluoldampf getrocknet. Schmp. 192°.

19'71 mg Sbst.: 53'88 mg  $\text{CO}_2$ , 10'41 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

21'23 mg Sbst.: 57'66 mg  $\text{CO}_2$ , 11'27 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_8$ . Ber. C 74'35, H 5'83.

Gef. „ 74'56, „ 5'91.

„ „ 74'07, „ 5'94.

$[\alpha]_D = -15'12^\circ$  ( $\alpha_D = -0'15^\circ$ ;  $l = 0'5$  dm;  $c = 1'98$ ).

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt Equol keinen Wasserstoff auf; beim Kochen mit verdünnten Säuren ist es beständig. Mit Jodwasserstoffsäure treten Verbindungen auf, die nicht näher untersucht wurden. Bei Dehydrierungsversuchen mit Palladium wurde in ausgezeichneter Ausbeute Resorcin erhalten.

Der *Dimethyläther* des Equols wurde mit Dimethylsulfat hergestellt und schmolz bei  $92^{\circ}$  nach längerem Sintern. (MARRIAN findet Schmp.  $89^{\circ}5'$ .)

20'05 mg Sbst.: 55'48 mg  $\text{CO}_2$ , 11'77 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

3'338 mg Sbst.: 4'38  $\text{cm}^3$   $n/30$  Thiosulfat.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Ber. C 75'50, H 6'71,  $\text{OCH}_3$  22'96.

Gef. „ 75'47, „ 6'57, „ 22'62.

Es wurde versucht, den Equol-dimethyläther reduktiv mit Natrium und Amylalkohol aufzusprengen. Wir erhielten aber fast quantitativ das Ausgangsmaterial zurück.

Zur Darstellung des *Acetylderivates* des Equols wurden 0'1 g Equol mit 1  $\text{cm}^3$  Pyridin und 2  $\text{cm}^3$  Essigsäureanhydrid durch 2 Tage stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir Kristalle, die bei  $128^{\circ}$  schmolzen. (MARRIAN Schmp.  $122^{\circ}5'$ .)

#### Kalischmelze des Equols.

1 g Equol wurde in 10 g geschmolzene Kalilauge eingetragen. Zunächst tritt fast klare Lösung ein. Mit einem Schlag erstarrt die Schmelze zu einem schwach gelblich gefärbten Brei, der  $\frac{1}{2}$  Stunde auf  $210$ — $240^{\circ}$  erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in 150 bis 200  $\text{cm}^3$  Wasser aufgelöst und in die abgekühlte Lösung bis zur Sättigung  $\text{CO}_2$  eingeleitet. Zunächst fielen dunkel gefärbte Öltröpfchen aus, später erschienen Kristalle. Das Einleiten von Kohlendioxyd wurde unterbrochen, sobald der Niederschlag *a* völlig durchkristallisiert war. Er wurde von der alkalischen Lösung *b* abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen.

Die *Isolierung der bei der Kalischmelze entstandenen Säuren* haben wir anders ausgeführt, als MARRIAN. Die alkalische Lösung *b* wurde zuerst dreimal ausgeäthert. Substanz *c*, die nicht weiter untersucht wurde. Dann wurde mit HCl angesäuert und neuerlich mit Äther extrahiert. Der Rückstand dieser Ätherlösung wurde im H. V. sublimiert. Nach einem geringen Vorlauf wurde zwischen  $100$ — $160^{\circ}$  eine Kristallfraktion (0'13 g) aufgefangen. Zur Zerlegung in *p*-Oxybenzoesäure und  $\beta$ -Resorcyssäure wurden die Kristalle in ätherischer Lösung eine halbe Stunde mit Diazomethan behandelt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Diazomethans entzog man der ätherischen Lösung den gebildeten 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure-methylester durch 4-maliges Ausschütteln mit je 5  $\text{cm}^3$   $\frac{1}{n}$  NaOH. Aus dieser alkalischen Lösung wurde der Ester mit  $\frac{1}{n}$  HCl wieder in Freiheit gesetzt. Er zeigte nach der Reinigung durch Destillation und einmaliges Umlösen aus verdünntem Alkohol den Schmp.  $48^{\circ}5'$  (Koflerapparat). In der Mischung mit synthetischem 2-Oxy-4-methoxybenzoesäure-methylester keine Schmp.-Depression.

3'369 mg Sbst.: 6'64  $\text{cm}^3$   $n/30$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Ber.  $\text{OCH}_3$  34'08.

Gef. „ 33'97.

Da immerhin die Möglichkeit bestand, daß die  $\beta$ -Resorcylsäure kein primäres Spaltstück darstellt, sondern aus dem ebenfalls gefundenen Resorcin synthetisch aus Bicarbonat und  $\text{CO}_2$  gebildet wurde, andererseits aber der Befund von  $\beta$ -Resorcylsäure von prinzipieller Wichtigkeit war, haben wir uns durch einen eigenen Versuch davon überzeugt, daß die  $\beta$ -Resorcylsäure tatsächlich ein primäres Spaltstück darstellt. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung der Kalischmelze anstatt mit  $\text{CO}_2$  direkt mit  $\text{HCl}$  angesäuert. Auch bei diesem Versuch erhielten wir bei entsprechender Aufarbeitung  $\beta$ -Resorcylsäure.

Die nach der Entfernung des 2-Oxy-4-methoxy-benzoessäureesters verbliebene Ätherlösung wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand destilliert und mit alkoholischer Natronlauge 2 Stunden verseift. Nach dem Verdampfen des Alkohols, Ansäuern und Ansäthern der Lösung erhielten wir bei der Destillation unter stark vermindertem Druck Kristalle, die mit *p*-Methoxy-benzoessäure nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch sind. Schmp.  $186^\circ$ .

3'492 mg Sbst.: 4'12  $\text{cm}^3$   $n_D^{20}$  Thiosulfat.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ . Ber.  $\text{OCH}_3$  20'41.

Gef. „ 20'34.

#### Untersuchung des phenolischen Bruchstückes.

Der oben erhaltene Niederschlag *a* wurde zur Reinigung in Äther gelöst und von anorganischen Stoffen abfiltriert. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb ein schwach gelb gefärbter öligler Rückstand, der langsam auf Wasserzusatz kristallisierte. Nach einmaligem Umlösen aus verd. Alkohol waren die Präparate aber noch nicht völlig rein, denn die C-Werte lagen gegen die Theorie etwas zu hoch. Es wurde deshalb eine Reinigung über das später beschriebene Acetylderivat vorgenommen.

0'6 g dieser Acetylverbindung wurden mit 15  $\text{cm}^3$   $1/n$  NaOH und 5  $\text{cm}^3$  Alkohol  $2\frac{1}{2}$  Stunden im  $\text{N}_2$ -Strom am Wasserbad erwärmt. Die schwach gelb gefärbte Lösung wurde im Vakuum im  $\text{N}_2$ -Strom auf ein kleines Volumen eingedampft und mit  $\text{CO}_2$  gesättigt. Der ausgefallene Niederschlag ist aber ebenfalls ziemlich unrein und ließ sich erst nach häufigem Umlösen rein gewinnen. Dazu wurde die Substanz in wenig heißem Wasser gelöst und in der Kälte soviel Alkohol zugesetzt, bis die aufgetretene Trübung verschwand. Es schieden sich schön ausgebildete Kristalle aus, die bei  $162^\circ$  schmolzen, ab  $158^\circ$  Sintern. Die Substanz X enthält Kristallwasser, das zur Analyse bei 12 mm im Toluoldampf entfernt wurde.

21'46 mg Sbst.: 58'82 mg  $\text{CO}_2$ , 11'31 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

17'07 mg „ 46'27 mg  $\text{CO}_2$ , 8'88 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$  Ber. C 74'38, H 5'78.

Gef. „ 74'75, „ 5'89.

„ 73'94, „ 5'83.

Die Richtigkeit der Formel  $C_{15}H_{14}O_3$  wurde auch noch durch zahlreiche Analysen der leichter rein zu gewinnenden Methyl- und Acetylderivate bestätigt.

### Methyläther.

Da die Methylierung mit Diazomethan langsam verläuft, aber zum gleichen Reaktionsprodukt führt, wie die Einwirkung von Dimethylsulfat, so wurde meist mit letzterem Reagenz gearbeitet. 0'34 g Rohprodukt wurden in 6 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gelöst und mit vier Portionen zu je 1'7 g Dimethylsulfat und 2'7 cm<sup>3</sup> 25% iger Natronlauge versetzt. Es trat immer starke Erwärmung auf. Das sich fest abscheidende Reaktionsprodukt (0'28 g) wurde zur weiteren Reinigung aus Alkohol umgelöst. Es schmolz bei 103'5° nach vorherigem Sintern bei 99° (Ausbeute 0'25 g).

19'65 mg Sbst.: 54'74 mg CO<sub>2</sub>, 12'30 mg H<sub>2</sub>O.

20'63 mg „ 57'60 mg CO<sub>2</sub>, 13'07 mg H<sub>2</sub>O.

2'79 mg „ 5'21 cm<sup>3</sup> n/30 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

$C_{18}H_{20}O_3$ . Ber. C 76'05, H 7'09, OCH<sub>3</sub> 32'75.

Gef. „ 75'97, „ 7'00.

„ 76'15, „ 7'09, „ 32'19.

Der Stoff ist optisch inaktiv und gibt eine braunschwarze Tetranitromethanreaktion. Er nimmt bei der katalytischen Hydrierung ein Mol Wasserstoff auf.

3'118 mg Substanz nahmen in absolutem Aethanol und mit Pd-Mohr als Katalysator 244 mm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> auf (0°, 760 mm). Ber. 252 mm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>. Das hydrierte Methylprodukt war nicht zur Kristallisation zu bringen.

Die *Acetylverbindung* von X wurde mit Pyridin und Essigsäureanhydrid hergestellt. Sie schmolz nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 102°, nach Sintern ab 98°.

22'79 mg Sbst.: 57'02 mg CO<sub>2</sub>, 11'25 mg H<sub>2</sub>O.

4'78 mg „ 4'25 cm<sup>3</sup>  $\frac{1}{100}$  n Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

$C_{21}H_{20}O_6$ . Ber. C 68'45, H 5'48, COCH<sub>3</sub> 35'05.

Gef. „ 68'24, „ 5'52, „ 38'27.

Auch bei der Hydrierung des Acetylproduktes wurde ein Mol Wasserstoff aufgenommen.

0'5012 g Acetylderivat nahmen in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig (0'2 g Pd-Mohr) bis zur Volumskonstanz 34'2 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub> auf (0°, 760 mm Ber. 31'42 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>). Das Reaktionsprodukt war ebenfalls nicht kristallisiert zu erhalten.

Es wurde noch das *Benzoylderivat* von X nach SCHOTTEN-BAUMANN hergestellt. Das Rohprodukt wurde mit wenig heißem Methylalkohol ausgekocht und dann aus Eisessig umgelöst. Schmp. 182°, Sintern 179°.

3'539 mg Sbst.: 10'055 mg CO<sub>2</sub>, 1'575 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 77'67, H 5'07.

Gef. „ 77'49, „ 4'98.

Zur Bestimmung des Benzoesäuregehaltes wurden 0'3 g mit 10'5 cm<sup>3</sup> 10 % iger alkoholischer NaOH im N<sub>2</sub>-Strom 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden am Wasserbad erhitzt. Es trat schwache Verfärbung ein. Der Alkohol wurde im Vakuum verdampft, dann angesäuert und 5 mal ausgeäthert. Die Ätherlösung gibt mit wässrigem Bicarbonat geschüttelt, an dieses die Benzoesäure ab. Nach entsprechender Aufarbeitung erhielten wir 0'1875 g Benzoesäure, die durch Schmp. und Misch-Schmp. identifiziert wurde. Gefunden 63'5, Ber. 65'5 Benzoesäure.

Die *Hydroverbindung* Xb wurde sowohl durch direkte Hydrierung von X gewonnen, als auch durch Verseifung der hydrierten Acetylverbindung von X. Sie schmolz nach dem Umlösen aus Wasser bei 158°, Sintern 156°.

#### Ozonisierung von Xa.

0'4 g Substanz wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und ein langsamer Strom von Ozon durchgeleitet, bis Jodkalistärkepapier gebläut wurde. Dann wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 0'12 g Zinkstaub versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Neutralisieren des größten Theiles der Essigsäure mit Natriumcarbonat wurde ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde dreimal mit Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand: 0'4 g eines gelblichen Öles wurde in 20 cm<sup>3</sup> reinstem Aceton gelöst und zur Oxydation des 2,4-Dimethoxybenzaldehydes unter Rühren mit einer n/10 wässriger Kaliumpermanganatlösung versetzt. Nach Verbrauch von 63 cm<sup>3</sup> wurde die Oxydation unterbrochen (Theorie 50 cm<sup>3</sup>). Der Braunstein wurde mit SO<sub>2</sub> in Lösung gebracht und die klare Lösung ausgeäthert. Die Ätherlösung schüttelte man einmal mit Wasser, dann 4 mal mit Carbonatlösung durch. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde von dem zurückgebliebenen Öl (*p*-Methoxyacetophenon) das Semicarbazon dargestellt. Der Rückstand wurde dazu in wenig Alkohol gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 0'28 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 0'2 g Natriumacetat versetzt und 3 Stunden am Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abfiltriert (0'27 g). Sie zeigten

einen Schmp. von  $196^{\circ}$ , Sintern ab  $194^{\circ}$ . Der Misch-Schmp. mit dem Semicarbazon des *p*-Methoxy-acetophenon ergab keine Depression.

Die oben erhaltene Natriumcarbonatlösung wurde mit HCl angesäuert und die ausgefallene Säure in Äther aufgenommen. Der Rückstand dieser Lösung ( $0.2\text{ g}$ ) schmolz nach der Reinigung durch Destillation unter verm. Druck und Umlösen aus Äther bei  $109^{\circ}$ , Sintern  $105^{\circ}$ . Misch-Schmp. mit 2,4-Dimethoxy-benzoesäure ergab keine Depression.

#### Umlagerung von X.

Diese Verbindung erleidet sowohl durch Säuren, als auch durch Erhitzen eine Umlagerung. Wir haben bisher nur die bei der Destillation entstehenden Produkte genauer untersucht. Wird das Phenol X im Hochvakuum öfters destilliert (Badtemperatur  $170^{\circ}$  bis  $190^{\circ}$ ), so erhält man ein glasig erstarrendes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei der *Benzoylierung* nach SCHOTTEN-BAUMANN erhielt man ein Benzoylprodukt  $A_1$ , das nach Umlösen aus Alkohol oder Eisessig bei  $136^{\circ}$  schmilzt, Sintern ab  $131^{\circ}$ . Es ist wesentlich leichter löslich als das oben beschriebene Tribenzoylprodukt von X. Daß in ihm nur zwei Benzoylreste vorhanden sind, folgt aus der Benzoessäurebestimmung, die analog wie oben für das Tribenzoylprodukt beschrieben, ausgeführt wurde. In zwei Versuchen wurden gefunden:  $48.6\%$  und  $47.2\%$  Benzoessäure (Identität durch Schmp. und Misch-Schmp. nachgewiesen). Die Theorie verlangt  $53\%$ . Die CH-Bestimmung allein erlaubt keine sichere Entscheidung zwischen einem Di- oder Tribenzoylderivat.

$20.10\text{ mg}$  Sbst.:  $56.86\text{ mg}$   $\text{CO}_2$ ,  $9.09\text{ mg}$   $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (Dibenzoylderivat). Ber. C  $77.30$ , H  $4.92$ .

Gef. „  $77.15$ , „  $5.06$ .

Zu diesem Dibenzoylprodukt kamen wir auch, als wir eine Kalischmelze nach der Vorschrift von MARRIAN aufarbeiteten.

Zur Darstellung des Methyläthers von A ( $A_2$ ) gingen wir von einem nicht kristallisierten Verseifungsprodukt des eben beschriebenen Dibenzoylproduktes aus. Es wurde mit einem Überschuß von Diazomethan 24 Stunden stehen gelassen. Nachher wurde wie üblich aufgearbeitet und im Hochvakuum destilliert. Bei  $140$  bis  $150^{\circ}$  geht ein zähes Öl über, das aus Äther und Petroläther umgelöst bei  $74^{\circ}$  schmilzt, Sintern ab  $66^{\circ}$ . Die Verbindung ist optisch inaktiv und liefert, wie MARRIAN angibt, eine gegen das Equol allerdings mehr braun als rote MILLONsche Re-

aktion. Auch der oben beschriebene Trimethyläther der Substanz X gibt eine braunrote MILLONsche Reaktion.

21'12 mg Sbst.: 58'37 mg CO<sub>2</sub>, 12'71 mg H<sub>2</sub>O.

1'819 mg „ 2'39 cm<sup>3</sup> n/30 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75'52, H 6'65, OCH<sub>3</sub> 22'97.

Gef. „ 75'37, „ 6'73, „ 22'69.

Es wurde sowohl das Dibenzoylprodukt als auch der oben beschriebene Dimethyläther katalytisch zu hydrieren versucht. Es trat unter den Bedingungen, die oben bei der Verbindung X angewandt wurden, keine Wasserstoffaufnahme ein. Die Substanzen wurden unverändert zurückgewonnen.

### Synthese von Xa [ $\beta$ -Methyl- $\alpha$ (2,4-dimethoxyphenyl)- $\beta$ (4'-methoxyphenyl)-äthylen].

Das Keton XIa (2,4-Dioxy-phenyl-4'-oxybenzyl-*keton*) wurde nach Hösch aus Resorcin und *p*-Oxybenzyl-cyanid hergestellt. Es ist zur Erzielung einer guten Ausbeute notwendig, folgende Mengenverhältnisse anzuwenden: 4'3 g *p*-Oxybenzylcyanid und 5'97 g Resorcin, 100 cm<sup>3</sup> absoluter Äther, 8 g geschmolzenes Zinkchlorid. Das Keton wurde schon von KORNFIELD<sup>5</sup> beschrieben. Der *Methyläther* wurde durch energische Methylierung mit Dimethylsulfat erhalten (3'11 g des Ketons in 50 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gelöst, mit vier Portionen zu je 12'2 g Dimethylsulfat und 15'4 cm<sup>3</sup> 25% iger Natronlauge.) Durch entsprechende Kühlung wurde bei der Methylierung eine Temperatur von 50° eingehalten. Nach dem Ausäthern wurde das Keton aus Äther umgelöst. Schmp. 79 bis 82°.

2'177 mg Sbst.: 3'40 cm<sup>3</sup> n/30 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. OCH<sub>3</sub> 32'52.

Gef. „ 31'67.

Zur *Darstellung des Ketons XII* (2,4-Dimethoxyphenyl-4'-methoxy-methylbenzyl-*keton*) wurden 2'3 g XI zu Natriumäthylat, das aus 0'35 g Natrium und 6 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol bereitet war, hinzugefügt, wobei nach Zugabe von 1 bis 2 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und entsprechender Erwärmung die Bildung eines braunroten festen Kuchens eintritt. Nach dem Erkalten wurden 3 g Methyljodid zugefügt. Es tritt spontan schwache Erwärmung, Verflüssigung und Abscheidung von NaJ ein. Nach 45 Minuten Erwärmens am Wasserbad wurde die Lösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Zur Entfernung eventueller größerer Mengen unveränderten Trimethyläthers XI wurde das bei 180 bis 190° unter 1 mm Druck übergehende ölige Reaktionsprodukt in wenig Äther gelöst im Kühlschranks aufbewahrt. Dabei kristallisiert die Hauptmenge unveränderten Trimethyläthers XI aus. Die letzten Reste

<sup>5</sup> L. KORNFIELD, Diss. Wien Juli 1932.

dieser Verbindung sind so nicht zu entfernen; dazu wurde die ätherische Lösung mit  $n/1$  Natronlauge geschüttelt, bis diese beim Ansäuern keine Trübung mehr ergab.

4.11 mg Sbst.: 10.93 mg  $\text{CO}_2$ , 2.490 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Ber. C 71.96, H 6.72.

Gef. „ 72.59, „ 6.77.

Die *Reduktion zum Alkohol XIII* (2,4-Dimethoxyphenyl-4'-methoxy-methylbenzyl-carbinol) erfolgte nach der von LUND<sup>6</sup> beschriebenen Methode. 1 g der Verbindung XII wurde mit 3 g Aluminium-Isopropylat in 20 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol solange auf freier Flamme gekocht, bis im Destillat kein Aceton mehr nachgewiesen werden konnte. Die Hauptmenge des Isopropylalkohols wurde durch Destillation im Vakuum entfernt. Die Zersetzung des Rückstandes darf nicht mit Säuren vorgenommen werden, da dabei höhermolekulare, noch nicht näher untersuchte Kondensationsprodukte entstehen. Es wurde deshalb der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und mit 10% iger NaOH bis zur völligen Lösung bei Zimmertemperatur behandelt. Nach dem Aufnehmen in Äther und Durchschütteln der Ätherlösung mit 10% iger NaOH, dann mit  $\text{H}_2\text{O}$ , wurde der Äther über Kochsalz getrocknet. Der Rückstand der Ätherlösung destillierte im Hochvakuum bei 150 bis 180° Badtemperatur. Wir erhielten ein zähes farbloses Öl, das langsam kristallisierte<sup>7</sup>.

24.77 mg Sbst.: 64.76 mg  $\text{CO}_2$ , 16.06 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ . Ber. C 71.52, H 7.29.

Gef. „ 71.31, „ 7.25.

Die *Wasserabspaltung* zur Darstellung von X wurde nach einigen Vorversuchen mit Kaliumpyrosulfat durchgeführt. Dabei tritt allerdings ein bedeutender Verlust ein, der seinen Grund in einer Polymerisationsreaktion haben dürfte. Eine innige Mischung von 0.4 g Substanz XIII mit 1.2 g Kaliumpyrosulfat wurde im Metallbad im Laufe von 10 Minuten unter Rühren auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther und Wasser ausgezogen. Die ätherische Lösung lieferte nach dem Verdampfen ein zähes Öl, aus dem nach der Destillation im Hochvakuum bei

<sup>6</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 70 (1937) 1520.

<sup>7</sup> Mit der Reinigung dieser Verbindung haben wir uns noch nicht weiter beschäftigt. Es ist zu erwarten, daß ein Gemisch von 2 Racemformen vorliegt da die Verbindung XIII zwei asymmetrische C-Atome enthält. Auch bei der weiter unten beschriebenen Wasserabspaltung aus XIII muß somit ein Gemisch von cis-trans Isomeren entstehen.

einer Badtemperatur von  $160^{\circ}$  eine ölige Substanz resultierte, die mit Alkohol teilweise kristallisierte (30 mg). Nach mehrmaligem Umlösen schmolz die Substanz bei  $100.5^{\circ}$ , Sintern ab  $96^{\circ}$  und gab mit dem oben beschriebenen Abbauprodukt X keine Schmelzpunktdepression.

1.861 mg Sbst.:  $3.36 \text{ cm}^3$   $n/30$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ , Ber.  $\text{OCH}_3$  32.52.

Gef. „ 31.16.

Synthese von Xb.  $\alpha$  [2,4-Dimethoxy-phenyl]  $\beta$ -[4'-Methoxyphenyl]propan.

0.9 g des Ketons XII wurden mit 20 g amalgamierter Zinkwolle,  $15 \text{ cm}^3$  Anisol und  $10 \text{ cm}^3$  konzentrierter Salzsäure über freier Flamme gekocht. Nach 6 Stunden wurden  $3 \text{ cm}^3$  konz. HCl, nach weiteren 3 Stunden wieder  $3 \text{ cm}^3$  und nach 12 Stunden nochmals  $2 \text{ cm}^3$  konz. HCl hinzugefügt. Nach 30 stündigem Kochen wurde der Zinkschlamm mit Äther, dann mit Alkohol ausgekocht. Der Rückstand der Alkohollösung wurde zu der zuerst erhaltenen Ätherlösung hinzugegeben und einmal mit verdünnter HCl und zweimal mit Lauge durchgeschüttelt. Bei der Destillation im Hochvakuum gingen bei  $140$  bis  $155^{\circ}$   $0.3 \text{ g}$  eines zähen Öles über, die mit  $4 \text{ cm}^3$  Jodwasserstoffsäure und  $2 \text{ cm}^3$  Eisessig 20 Minuten gekocht wurden. Nach dem Eingießen in Wasser und Neutralisieren mit Bicarbonat wurde mit Äther ausgeschüttelt und diese Lösung mit verdünnter Natronlauge und Bisulfit-Lösung gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein dunkles Öl zurück, das mit  $20 \text{ cm}^3$  Wasser gekocht wurde. Nach dem Erkalten filtriert man die Lösung klar und dampft im Vakuum zuletzt im Exsiccator über Schwefelsäure ab. So wurden wenig weiße, mit Öl durchsetzte Kristalle gewonnen. Neuerliche Hochvakuumdestillation bei  $170$ — $180^{\circ}$  und Umlösen des Destillationsproduktes aus wenig Wasser lieferte Kristalle, die bei  $153$  bis  $156^{\circ}$  schmolzen und mit dem oben beschriebenen analytischen Stoff Xb keine Depression des Mischschmelzpunktes ergaben.