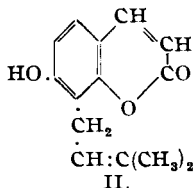
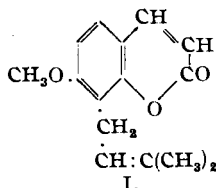


280. Ernst Späth und Paul Kainrath: Über die Einwirkung von Aluminiumbromid und Benzol auf das Osthol (XXXVIII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 11. Juli 1938.)

In zwei heimischen Umbelliferen, in der Meisterwurz und der Engelwurz, kommt ein alkyliertes Methoxycumarin, das Osthol (I), vor, dessen Konstitution von E. Späth und O. Pesta¹⁾ festgestellt und dessen Synthese von E. Späth und H. Holzen²⁾ durchgeführt wurde. Vor einiger Zeit gelang es E. Späth und J. Bruck³⁾, in der Engelwurz das dem Osthol entsprechende Oxycumarin, das Osthenol (II), aufzufinden und durch die Methylierung dieser Verbindung zum Osthol die Konstitution des Osthenols zu ermitteln.



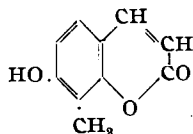
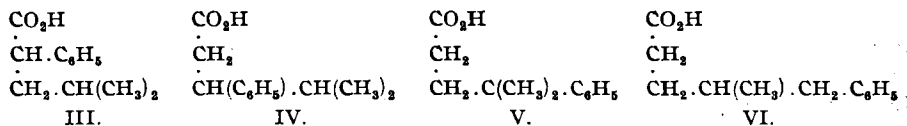
Wir waren bemüht, die Synthese des Osthenols zu verwirklichen, was wir durch die Entmethylierung des Osthols am leichtesten zu erreichen hofften. Durch die Einwirkung von Jod- oder Bromwasserstoff auf Osthol entstanden wohl Phenole, in welchen aber durch Nebenreaktionen weitere Veränderungen des molekularen Aufbaus herbeigeführt worden waren. Besonders aussichtsvoll erschien uns nun eine Entmethylierung nach dem Verfahren von P. Pfeiffer und E. Haack⁴⁾, das in der Einwirkung von Aluminiumbromid auf die methoxyhaltigen Verbindungen in benzolischer Lösung besteht.

Entsprechend dieser Methode erhitzen wir Osthol mit Aluminiumbromid in Benzol und erhielten bei der Aufarbeitung ein wohlkristallisiertes Phenol, das bei 171—172° schmolz. Der Schmelzpunkt des Methyläthers dieser Verbindung, der mit Diazomethan leicht dargestellt werden konnte, lag bei 133—134°. Da das Osthenol bei 124—125° schmilzt, Osthol bei 83° bis 84°, konnte geschlossen werden, daß die erwünschte Umsetzung nicht erreicht worden war. Diese Folgerung wurde durch die genauere Untersuchung des Phenols vom Schmp. 171—172° bestätigt. Es besaß die Zusammensetzung $C_{20}H_{20}O_3$, die durch die Verbrennung und Methoxylbestimmung des Methyläthers ($C_{21}H_{22}O_3$) weiter gestützt wurde. Aus diesen Ergebnissen ersieht man, daß bei der Einwirkung von Aluminiumbromid auf Osthol in Benzol-Lösung ein Mol. Benzol an ein Mol. des Entmethylierungsproduktes des Osthols addiert wird. Es sind nun einige Fälle bekannt, bei welchen das als Lösungsmittel dienende Benzol unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid an Doppelbindungen, z. B. von ungesättigten Säuren, addiert wird⁵⁾. Da das Osthol (I) zwei Doppelbindungen besitzt, im Phenol $C_{20}H_{20}O_3$ aber nur mehr eine Doppelbindung vorhanden war, wie besonders durch die quantitative Mikrohydrierung des Methyläthers nach der genauen Methode

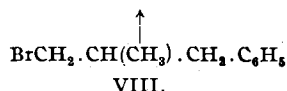
¹⁾ B. 66, 754 [1933].²⁾ B. 67, 264 [1934].³⁾ B. 70, 1023 [1937].⁴⁾ A. 460, 156 [1928]; Journ. prakt. Chem. [2] 147, 293 [1937].⁵⁾ J. F. Eijkman, C. 1907 II, 2045; 1908 II, 1100; D. Vorländer u. R. Czerny, B. 56, 1131 [1923].

von H. Bretschneider und G. Burger⁶⁾ erwiesen wurde, mußte auch in unserem Fall eine analoge Reaktion angenommen werden.

Die Addition des Benzols an das Entmethylierungsprodukt des Osthols konnte an verschiedene Stellen erfolgen: Einmal an die Doppelbindung des Lactonrings, dann aber auch an die aliphatische Doppelbindung, die übrigens unter dem Einfluß des Aluminiumbromids eine Wanderung mitgemacht haben konnte. Zur Bestimmung der Stellung des Phenylrestes haben wir das Phenol vom Schmp. 171—172° katalytisch hydriert, wobei ein Dihydroderivat vom Schmp. 126—127° erhalten wurde. Lag in dieser Verbindung ein Dihydrocumarin vor, in welchem sich der Phenylrest in der Seitenkette befand und nicht an den Stellen 3 oder 4 des Cumarinrings, so mußte bei der Oxydation mit Salpetersäure, ähnlich wie in vielen anderen von uns untersuchten Fällen, Bernsteinsäure gebildet werden. Da tatsächlich bei dieser Einwirkung Bernsteinsäure nachgewiesen wurde, war festgestellt, daß der Phenylrest in der Seitenkette vorhanden sein mußte. Um unter den nun verbleibenden möglichen Formeln zu entscheiden, haben wir unser Phenol der Oxydation mit H₂O₂ in alkalischer Lösung unterworfen. Unter diesen Bedingungen bleibt die Seitenkette intakt, und das C-Atom des Benzolkerns, an dem sie haftet, geht in eine Carboxylgruppe über. Dabei wurde eine nichtkrystallisierende Säure erhalten, die nach der Analyse und Bildungsweise nur eine Phenylisocapronsäure sein konnte. Sie lieferte ein bei 97—98° schmelzendes *p*-Xenylamid und ein bei 115—117° schmelzendes Anilid. Ganz analog war seinerzeit von Späth und Pesta¹⁾ aus Tetrahydroosthol die Isocapronsäure gewonnen worden. Von den 4 möglichen optisch inaktiven



VII. $\text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$



VIII.

Phenylisocapronsäuren (Formeln III—VI) war bisher nur die 2-Phenyl-4-methyl-pentansäure (III) bekannt, die als eine bei 78—79° schmelzende Verbindung beschrieben wurde⁷⁾. Wie schon der Schmelzpunkt zeigt, ist sie von unserer Abbausäure verschieden. Von den übrigen Isomeren war uns die Säure von der Formel V, die 4-Phenyl-4-methyl-pentansäure, welche den Phenylrest am tertiären Kohlenstoff besitzt, besonders wahrscheinlich, um so mehr, als sich an dieser Stelle die Doppelbindung des Osthols befindet. Wir haben diese Säure synthetisch durch Einwirkung von Aluminiumbromid auf γ -Isocaprolacton und Benzol nach der von J. F. Eijkman⁸⁾ an anderen Lactonen erprobten Methode erhalten. Sie stellte ein farbloses Öl dar, ihr *p*-Xenylamid und ihr Anilid stimmten im Schmelz-

⁶⁾ Chem. Fabrik 10, 124 [1937].

⁷⁾ F. Bodroux u. F. Taboury, Compt. rend. Acad. Sciences 150, 532 [1910].

⁸⁾ C. 1904 I, 1416.

punkt mit den entsprechenden Derivaten der Abbausäure überein, und die Mischprobe sicherte die Identität der beiden Säuren (V). Damit ist also bewiesen, daß bei der Einwirkung von Aluminiumbromid auf eine Lösung von Osthol in Benzol wohl die Methoxylgruppe verseift wird, daß aber hierbei auch eine Phenylgruppe und ein H-Atom an die Doppelbindung der Seitenkette addiert werden, wobei der Phenylrest an das Kohlenstoffatom, das die beiden Methylgruppen trägt, herantritt. Die erhaltene Verbindung ist demnach ein Phenyl-dihydro-osthenol von der Formel VII.

Zur Stützung unseres Befundes haben wir auch die Phenylisocaprönsäuren der Formeln IV und VI synthetisch dargestellt und mit der Abbausäure verglichen. Durch Kondensation von Isobutyrophenon mit Bromessigester und Zink, Wasserabspaltung aus dem Ester der gebildeten 3-Phenyl-3-oxy-4-methyl-pentansäure und Hydrierung erhielten wir die 3-Phenyl-4-methyl-pentansäure (IV), deren *p*-Xenylamid den Schmp. 101—103° aufwies. Diese Verbindung schmolz mit dem *p*-Xenylamid der Abbausäure unter Depression, war also davon verschieden. Die δ -Phenyl-isocaprönsäure (5-Phenyl-4-methyl-pentansäure, Formel VI) erhielten wir durch Malonester-Synthese aus dem Bromid VIII⁹⁾. Sie war gleichfalls ölig. Ihr Anilid schmolz bei 74—76°, war also mit dem Anilid der Abbausäure nicht identisch.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung und Konstitutionsermittlung des Phenyl-dihydro-osthenols (VII).

4.5 g Osthol wurden mit 5 g sublimiertem AlBr₃ und 100 ccm absol. Benzol 10 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen und mit reichlich Äther ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung wurde das gebildete Phenol mit 1-proz. Kalilauge herausgeholt. Die alkalische Lösung wurde mit HCl (1:1) angesäuert und mehrmals ausgeäthert. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet und abdestilliert. Zur Reinigung wurde der Rückstand mehrmals aus Aceton-Äther und schließlich aus Methanol-Wasser umgelöst. Schmp. 171—172° (Vak.-Röhrchen), Ausb. 3.5 g (VII).

3.604 mg Sbst.: 10.265 mg CO₂, 2.090 mg H₂O.

C₂₀H₂₀O₃. Ber. C 77.88, H 6.54. Gef. C 77.68, H 6.49.

0.5 g dieses Phenols (VII) wurden mit überschüss. ätherischem Diazomethan 48 Stdn. stehengelassen, mit Wasser ausgeschüttelt, der Äther mit NaCl getrocknet, abdestilliert und der Rückstand bei 140—150° (Luftbad) und 0.05 mm übergetrieben. 0.51 g. Bei einmaligem Umlösen aus Methanol lag der Schmelzpunkt des Methyläthers von VII, der feine weiße Nadeln bildet, bei 133—134°.

4.553 mg Sbst.: 13.090 mg CO₂, 2.900 mg H₂O. — 2.163 mg Sbst.: 1.24 ccm $n_{D^{20}}$ -Na₂S₂O₃. — 2.472 mg Sbst.: 192 cmm H₂ (735 mm korr., 20.1°).

C₂₁H₂₂O₃. Ber. C 78.22, H 6.88, CH₃O 9.63, 1 Doppelb.
Gef. „ 78.41, „ 7.13, „ 9.88, 1.005 „

Dieselbe Verbindung entstand auch bei der Methylierung mit Dimethylsulfat und Lauge.

0.307 g des Phenols VII wurden mit 0.1 g aushydriertem Pd-Mohr in 10 ccm Eisessig bei 745 mm und 16° bis zum Stillstand der Aufnahme hydriert. Aufgenommen: 21.7 ccm, ber. 24.1 ccm. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Äther nachgewaschen, der Äther vertrieben und der Eis-

⁹⁾ J. v. Braun, A. Grabowsky u. G. Kirschbaum, B. 46, 1266 [1913].

essig bei 10 mm im Wasserbade verdampft. Der Rückstand ging bei 0.05 mm und 150—160° (Luftbad) über (0.264 g). Zur Reinigung wurde aus Äther unter Druck umgelöst; Schmp. 126—127° (Vak.-Röhrchen).

0.1 g dieses Hydrierungsproduktes (Tetrahydro-phenyl-osthenol) wurde mit 1 ccm HNO_3 (d 1.4) versetzt und 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Dann wurde noch 1 ccm rauchende HNO_3 zugefügt und nach weiterem 24-stdg. Aufbewahren mit Wasser verdünnt. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbade wurde mit Wasser aufgenommen und die vorhandene Oxalsäure mit wenig Ammoniak und CaCl_2 gefällt. Das Filtrat des Calciumoxalats wurde angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde bei 0.01 mm und 125—135° (Luftbad) übergetrieben. Die erhaltene Bernsteinsäure schmolz nach dem Waschen mit Äther bei 186—188° (Mischprobe).

0.5 g des Phenols VII wurden in 20 ccm 5-proz. Kalilauge unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 10 ccm 5-proz. H_2O_2 zugesetzt und 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach dieser Zeit wurde das überschüssige H_2O_2 durch Erwärmen auf 70° zerstört, abgekühlt und 10 ccm 10-proz. H_2O_2 zugefügt. Nach weiteren 48 Stdn. wurde auf 70° erhitzt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ccm Wasser und etwas HCl aufgenommen, ammoniakalisch gemacht und in der Hitze mit CaCl_2 -Lösung gefällt. Das Filtrat wurde mit verd. HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde bei 1 mm übergetrieben (0.153 g 4-Phenyl-4-methyl-pentansäure, V).

0.147 g der Säure V wurden mit 0.13 g *p*-Xenylamin im evakuierten zugeschmolzenen Rohr 5 Stdn. auf 230° erhitzt. Nach dem Öffnen wurde bei 0.02 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf bei 100—120° ging die Hauptmenge bei 190—210° (Luftbad) über. 0.24 g. Nach mehrfachem Umlösen aus Äther-Petroläther und dann Methanol-Wasser schmolz das *p*-Xenylamid der Säure V bei 97—98°. Im Gemisch mit dem *p*-Xenylamid der unten beschriebenen synthetischen 4-Phenyl-4-methyl-pentansäure trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

4.103 mg Subst.: 12.690 mg CO_2 , 2.710 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ON}$. Ber. C 83.91, H 7.34. Gef. C 84.34, H 7.37.

0.153 g Abbausäure wurden mit 0.15 ccm frisch destilliertem Anilin 5 Stdn. auf 200° erhitzt. Bei der fraktionierten Destillation bei 0.02 mm ging die Hauptmenge bei 170—180° über. Schmp. nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther: 115—117°. Mischprobe mit synthetischem 4-Phenyl-4-methyl-pentansäure-anilid (Schmp. 115—117°): 115—117°.

0.5 g *p*-Xenylamid der Abbausäure V wurden mit 3 ccm rauchender HCl 3 Stdn. im Rohr auf 150° erhitzt. Der Bombeninhalte wurde in Wasser aufgenommen, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde bei 0.05 mm und 120—130° (Luftbad) destilliert (Säure V).

6.405 mg Subst.: 17.750 mg CO_2 , 4.860 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 74.95, H 8.39. Gef. C 75.58, H 8.49.

Synthesen der Phenyl-methyl-pentansäuren.

1) 0.70 g γ -Isocaprolacton¹⁰⁾ wurden mit 5 ccm absol. Benzol und 1 g AlBr_3 bei 20° zur Reaktion gebracht, 8 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und auf Eis gegossen. Dann wurde 2-mal ausgeäthert, der Äther mit Wasser

¹⁰⁾ H. Hepworth, Journ. chem Soc. London 115, 1203 [1919]; R. Pittig u. J. Bredt, A. 208, 55 [1880].

gewaschen und die Säure aus der ätherischen Lösung mittels 2-proz. Natriumcarbonat-Lösung herausgeholt. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, mit Äther erschöpft, der Äther mit NaCl getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 1 mm destilliert. Bei 130—140° (Luftbad) gingen 0.505 g (43% d. Th.) 4-Phenyl-4-methyl-pentansäure (V) über.

Das wie oben dargestellte *p*-Xenylamid schmolz bei 98—99°, das Anilid bei 116—117°; letztere Verbindung wurde analysiert:

3.286 mg Sbst.: 9.785 mg CO₂, 2.450 mg H₂O.

C₁₈H₂₁ON. Ber. C 80.85, H 7.92. Gef. C 81.21, H 8.34.

2) 5 g Isobutyrophänon¹¹⁾ wurden mit 5.65 g Bromessigester, 5 g Zinkspänen und 20 ccm absol. Benzol bis zum Eintritt der Reaktion erwärmt. Dann wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten mit eisgekühlter *n*-Schwefelsäure zersetzt, ausgeäthert, der Äther mit NaCl getrocknet und der Rückstand im Vak. fraktioniert. Bei 18 mm und 157—159° (unkorr.) destillierte das Hauptprodukt über (5 g). Diese Fraktion wurde 2½ Stdn. mit 10 ccm 85-proz. Ameisensäure unter Rückfluß gekocht, mit Wasser versetzt und ausgeäthert; der Äther wurde mit Wasser gewaschen, mit NaCl getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde mit methanolischer KOH neutralisiert, 20 ccm 12-proz. methanol. KOH zugefügt und 1 Stde. gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert, die wäßrige Lösung im Vak. stark eingengt und unter Kühlung mit HCl angesäuert. Dann wurde ausgeäthert und die Säure der Ätherlösung mit 2-proz. Sodalösung entzogen. Die alkalische Lösung wurde angesäuert und durch Ausäthern die 3-Phenyl-4-methyl-pentensäure gewonnen. Die Lage der Doppelbindung, wegen der Bildungsweise wahrscheinlich in 2.3 oder in 3.4, wurde nicht bestimmt. Bei 1 mm und 120—130° (Luftbad) ging die Säure in einer Menge von 2.8 g (44% d. Th.) über.

0.79 g dieser ungesättigten Säure wurden mit 0.1 g aushydriertem Pd-Mohr in 20 ccm Eisessig bis zum Stillstand hydriert. Aufgenommen wurden bei 150°/739 mm 98 ccm H₂, ber. 101 ccm. Der Eisessig wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampft und die 3-Phenyl-4-methylpentansäure bei 1 mm und 110—120° (Luftbad) übergetrieben. Ihr *p*-Xenylamid wurde wie oben dargestellt und schmolz bei 101—103°; im Gemisch mit dem *p*-Xenylamid der Abbausäure trat starke Schmelzpunkts-Erniedrigung auf.

3.080 mg Sbst.: 9.500 mg CO₂, 2.010 mg H₂O.

C₂₄H₂₅ON. Ber. C 83.91, H 7.34. Gef. C 84.12, H 7.30.

3) 0.9 g Na (1½ Mol) wurden in 15 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und mit 6.1 g Malonester (1½ Mol) versetzt. Zu der kalten Lösung wurden 5.4 g 1-Brom-2-methyl-3-phenyl-propan (VIII)⁸⁾ (1 Mol) zutropfen gelassen und mit 10 ccm absol. Alkohol nachgespült. Nach 6-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade wurde mit Wasser verdünnt, angesäuert und mehrfach ausgeäthert. Der erhaltene Ester wurde in 30 ccm Alkohol gelöst, 8 g festes Ätzkali zugefügt und 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Vom Alkohol wurde im Vak. befreit, in Wasser aufgenommen und zur Entfernung unverseifter Anteile ausgeäthert. Die wäßrige Schicht wurde angesäuert und mit Äther erschöpft. Der Ätherrückstand wurde bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung auf 160—170° erhitzt und dann bei 1 mm und 130—150° (Luftbad) übergetrieben. 3.63 g. Das wie oben dargestellte Anilid der erhaltenen 5-Phenyl-4-methyl-pentensäure (VI) schmolz bei 74—76°.

¹¹⁾ Chr. Schmidt, B. 22, 3250 [1889], Anm.