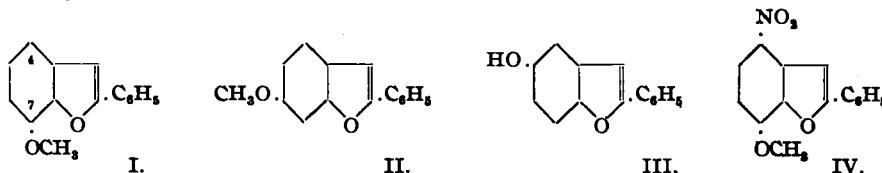


95. Sin'iti Kawai, Takao Nakamura und Miyoshi Yoshida: Untersuchungen über Egonol. X. Mitteil.: Über weitere Synthesen von 2-Phenyl-cumaron-Derivaten und deren Egonolreaktionen.

[Aus d. Chem. Institut d. Tokio-Bunrika Universität u. d. Forschungsinstitut
für Physik u. Chemie, Komagome, Tokio.]
(Eingegangen am 9. April 1940.)

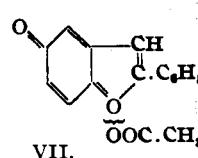
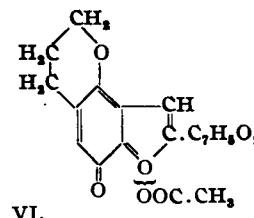
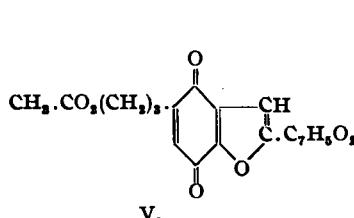
In der IX. Mitteil.¹⁾ haben Kawai, Nakamura und Sugiyama ein neues allgemein anwendbares synthetisches Verfahren zur Darstellung von 2-Phenyl-cumaron-Derivaten beschrieben. Wir haben jetzt mittels dieser Methode noch weitere neue 2-Phenyl-cumaron-Derivate, nämlich 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron (I), 6-Methoxy-2-phenyl-cumaron (II) und 5-Oxy-2-phenyl-cumaron (III) aufgebaut und deren Egonolreaktionen geprüft, um die Schlußfolgerungen der nachfolgenden XI. Mitteil. zu erleichtern.



Nitriert man 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron (I), so erhält man glatt ein entsprechendes Mononitro-Derivat, welches nicht mehr die „Egonolreaktion“ zeigt. Dagegen zeigt I eine positive Egonolreaktion. Aus den auf Seite 582 beschriebenen Gründen können wir das Nitro-Derivat möglicherweise als 7-Methoxy-4-nitro-2-phenyl-cumaron (IV) bezeichnen.

In der folgenden Tafel sind die Halochromfarben mit konz. Schwefelsäure und die Egonolreaktionen²⁾ verschiedener 2-Phenyl-cumaron-Derivate gegenübergestellt.

2-Phenyl-cumaron-Derivate	Halochromfarbe mit konz. Schwefelsäure	Egonolreaktion
2-Phenyl-cumaron ¹⁾	citronengelb	—
2-[3,4-Methylenedioxy-phenyl]-cumaron ¹⁾	gelb	—
7-Methoxy-2-phenyl-cumaron (I)	braunstichig-gelb	+
6-Methoxy-2-phenyl-cumaron (II)	tieffgelb	—
5-Oxy-2-phenyl-cumaron (III)	gelb	+
7-Methoxy-4-nitro-2-phenyl-cumaron (IV)	tiefviolett	—
Egonol	tieforangerot	+
Acetylegonol	tieforangerot	+



¹⁾ IX. Mitteil. B. 72, 1146 [1939].

²⁾ IV. Mitteil. B. 71, 2421 [1938].

Wir haben bereits mitgeteilt, daß der tiefviolettrete Farbstoff, das Noregonolonidinacetat, welches durch Wasserstoffperoxyd-Oxydation des Acetyl-egonols in Eisessig entstanden war, der Chinocumaron-Formel V³⁾ entsprechen müßte. In der IV. Mitteil.²⁾, in der die richtige Formel des Egonols noch unentschieden geblieben war, hat der eine (K) von uns mit Sugiyama darauf hingewiesen, daß für die Entstehung des Noregonolonidinacetats das Vorhandensein des mit dem 4. Kohlenstoff des Acetyl-egonols direkt gebundenen aktiven Wasserstoffatoms unbedingt nötig ist. Inzwischen wurde die Konstitution des Egonols völlig aufgeklärt, und die angenommene Formel dürfte jetzt noch ohne Veränderung gelten. Wie schon in der IV. Mitteil. erwähnt, beruht die positive Egonolreaktion auf der Bildung von Noregonolonidinacetat (V) oder einem ähnlich gebauten Chinocumaron-Farbstoff, so daß, wie man aus der oben wiedergegebenen Tafel ersieht, die betreffende Farbreaktion nur beim Egonol, Acetyl-egonol und 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron (I) positiv⁴⁾ verläuft, d. h. bei Verbindungen, welche am Kohlenstoff 4 nicht substituierte 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron-Derivate sind. Verbindungen mit einer Oxy- oder Aminogruppe in 4-Stellung gehören zu Ausnahmen. Hinsichtlich der Frage, warum das am Kohlenstoff 4 gebundene Wasserstoffatom in 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron-Derivaten ein aktives Wasserstoffatom sein muß, verweisen wir auf die nachfolgende XI. Mitteilung.

In der VIII. Mitteil.³⁾ wurde die Absicht ausgesprochen, in einer besonderen Arbeit zu entscheiden, ob die Formel VI für das Noregonolonidinacetat denkbar ist oder nicht. Im Gegensatz zum Pyran ist uns nicht bekannt, daß Furan ein Oxoniumsalz zu bilden befähigt wäre. Aber da das Acetyl-egonol ein 2-Phenyl-cumaron-Derivat ist, welches am Kohlenstoff 7 eine Methoxylgruppe trägt, so ist es nicht unmöglich, daß es ein *o*-chinoides Oxoniumsalz entsprechend der Formel VI bildet. Eine der Formel VI entsprechende Verbindung aufzubauen, schien uns ziemlich umständlich, und so haben wir geprüft, ob durch mildere Oxydation des 5-Oxy-2-phenyl-cumarons (III) in Eisessig die Verbindung VII entsteht. Wir haben das Cumaron III in Eisessig mittels Wasserstoffperoxyds, und zwar unter etwas milderer Bedingungen als bei der Noregonolonidinacetat-Bildung, aus Acetyl-egonol oxydiert. Dabei konnten wir eine äußerst geringe Ausbeute metallisch-grünglänzender Krystalle (die Lösung dieses Farbstoffes war carminrot) erhalten. Wegen Substanzmangels haben wir den so erhaltenen Farbstoff ohne weitere Reinigung analysiert; die Resultate aber ergaben eine vollkommene Verschiedenheit dieses Farbstoffs von der Verbindung VII ($C_{16}H_{12}O_4$). Infolgedessen nehmen wir an, daß die *p*- und *o*-chinoiden Furoxoniumsalze (VII und VI) nicht existenzfähig sind. Das Noregonolonidinacetat ist zwar durch Schweflige Säure nicht reduzierbar, aber nicht imstande, sich mit *o*-Phenylen-diamin zu kondensieren. Eine *o*-Chinon-Formel (d. h. eine 6,7-Dioxo-Verbindung) scheint daher für den Farbstoff nicht in Frage zu kommen. Das Noregonolonidinacetat muß also, wie die vielseitigen Versuche der VIII. Mitteil. ergaben, dem Chinocumaron V entsprechen.

Bei der Synthese des 6-Methoxy-2-phenyl-cumarons (II) wurde erwartungsgemäß beobachtet, daß der durch Kondensation von 2-Oxy-4-methoxy-

³⁾ VIII. Mitteil. B. 72, 953 [1939].

⁴⁾ Die Verbindung III zeigt auch eine positive Egonolreaktion, auf welche wir im späteren Teil dieser Mitteilung zu sprechen kommen.

benzaldehyd und α -Bromphenylessigsäure-äthylester entstandene 3-Oxy-6-methoxy-2-phenyl-cumarancarbonsäure-(2)-ester (VIIIa) durch alkalische Verseifung eine Lösung der Kaliumsalze optisch isomerer Cumarancarbonsäuren (VIII, R = K) gab. Zu unserer Überraschung lieferte dieses Gemisch optisch isomerer Salze beim Ansäuern das Cumaron (II) anstatt der erwarteten Cumarancarbonsäuren (VIIIb). Demnach ist die freie Cumarancarbonsäure (VIIIb) nicht existenzfähig, sondern dürfte im Zeitpunkt der Entstehung durch spontane Kohlendioxyd- und Wasserabspaltung in das Cumaron (II) übergehen.'

Beschreibung der Versuche.

7-Methoxy-2-phenyl-cumaron (I). (Bearbeitet von T. Nakamura.)

Ein Gemisch von 10 g *o*-Vanillin (Schmp. 43—45°), 16 g Phenylbromessigsäure-äthylester¹⁾, 12 g wasserfreiem Kaliumcarbonatpulver und 20 ccm gut entwässertem Methyläthylketon wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbad 10 Stdn. gekocht; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser eingegossen, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, und der nicht flüchtige Anteil ausgeäthert, getrocknet und vom Äther befreit. So wurde eine zähflüssige Masse (rohe Cumarancarbonsäure-äthylester-Derivate, Gemisch von optischen Isomeren) erhalten. Diese wurde durch 1-stdg. Erwärmen mit 3-proz. methylalkohol. Kali verseift. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der zurückgebliebene Anteil in Wasser gelöst, mit Äther gewaschen, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb eine zähflüssige Masse (rohe Cumarancarbonsäure-Derivate, Gemisch von optischen Isomeren) zurück. Diese wurde in 10 ccm Chinolin gelöst und in einem Ölbad (Badtemperatur 200°, schließlich 240°) 40 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, mit verd. Salzsäure, dann mit Soda und schließlich mit Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Die durch Abtreiben des Äthers erhaltenen Krystalle wurden zuerst aus Äther und schließlich aus Äthanol umgelöst. Farblose lange Nadeln vom Schmp. 73°. Ausb.⁵⁾ 4 g (27.2% d. Th.).

3.695 mg Sbst.: 10.840 mg CO₂, 1.800 mg H₂O.

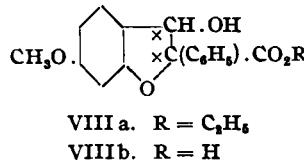
C₁₅H₁₂O₂. Ber. C 80.32, H 5.39. Gef. C 80.01, H 5.45.

7-Methoxy-4-nitro-2-phenyl-cumaron (IV).

1.77 g 7-Methoxy-2-phenyl-cumaron wurden in 15 ccm Essigsäure-anhydrid⁶⁾ gelöst und in Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt; dazu wurde eine Lösung von 0.82 g Salpetersäure (d 1.38) und 10 ccm Essigsäureanhydrid langsam getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde 30 Min. unter Kühlung und 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen, in Eiswasser eingegossen und über Nacht sich selbst überlassen, wobei allmählich die Verbindung IV auskristallisierte. Die ganze Lösung wurde dann mit Natronlauge alkalisch gemacht, die Krystalle wurden abgesaugt; durch Ausäthern

⁵⁾ Die Ausbeute der Egonolsynthese war auch sehr schlecht (siehe IX. Mitteil.); das beruht wahrscheinlich auf der sterischen Hinderung der dem Hydroxyl benachbarten Methoxylgruppe in *o*-Vanillin.

⁶⁾ T. G. H. Johnes u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 111, 919 [1917].



des Filtrats bekam man dasselbe Nitrocumaron. Dieses rohe 7-Methoxy-4-nitro-2-phenyl-cumaron (Ausb. 1.2 g) wurde zuerst aus Kohlenstofftetra-chlorid und schließlich aus Aceton umkristallisiert. Blaßgelbe fadenartige, lange Säulen vom Schmp. 160°.

3.833 mg Sbst.: 9.373 mg CO₂, 1.305 mg H₂O. — 6.79 mg Sbst.: 0.316 ccm N (14.5°, 758 mm).

C₁₅H₁₁O₄N. Ber. C 66.89, H 4.12, N 5.20. Gef. C 66.69, H 3.81, N 5.40.

Synthese von 6-Methoxy-2-phenyl-cumaron (II). (Bearbeitet von M. Yoshida.)

2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd.

26 g β -Resorcylaldehyd und 24 g Dimethylsulfat wurden in wasserfreiem Aceton gelöst, dann 34 g wasserfreies Kaliumcarbonatpulver zugefügt. Das Ganze wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbad 5 Stdn. rückfließend gekocht; nach dem Abtreiben des Acetons wurde in viel Wasser gegossen und ausgeäthert (die währ. Schicht gab beim Ansäuern eine bedeutende Menge von β -Resorcylaldehyd). Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der zurückgebliebene Anteil der Wasserdampfdestillation unterworfen; der übergegangene Anteil wurde ausgeäthert, getrocknet und vom Äther befreit. Die hierbei zurückgebliebenen rohen Krystalle des 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyds (8 g) wurden aus Äther umkristallisiert. Farblose Schuppen vom Schmp. 41°⁷⁾. Wenn man die alkohol. Lösung dieses Aldehyds mit einem alkohol. Kupfer II-acetat versetzt, bekommt man schöne grünlichgelbe Krystallchen (inneres Komplexsalz).

6-Methoxy-2-phenyl-cumaron (II).

Ein Gemisch von 10 g 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd, 16 g Phenylbromessigsäure-äthylester und 10 g wasserfreiem Kaliumcarbonatpulver wurde in Methyläthylketon 7 Stdn. gekocht und wie bei der Synthese von Verbindung I weiter verarbeitet. Die erhaltenen rohen Cumaran-carbonsäureester-Derivate (VIIIa, eine zähflüssige Masse, Gemisch von optischem Isomeren) wurden durch Verseifung mittels alkohol. Kalis und nachheriges Ansäuern mittels verd. Salzsäure in rohes krystallinisches Cumaron II übergeführt, welches zuerst aus Methanol (Tierkohle) und dann aus Petroläther umkristallisiert wurde. Farblose Tafeln vom Schmp. 83°, Ausb. 7 g.

3.496, 3.270*) mg Sbst.: 10.245, 9.630 mg CO₂, 1.729, 1.610 mg H₂O.

C₁₅H₁₂O₂. Ber. C 80.35, H 5.40. Gef. C 80.00, 80.32, H 5.53, 5.51.

Synthese des 5-Oxy-2-phenyl-cumarons (III).

2-Oxy-5-benzoyloxy-benzaldehyd.

Ein Gemisch von 3 g Gentisinaldehyd⁸⁾, 2.8 g Benzoylchlorid und 3 g wasserfreiem Kaliumcarbonatpulver wurde in 20 ccm absol. Äther unter Vermeidung von Feuchtigkeitszutritt auf dem Wasserbad 4 Stdn. rückfließend gekocht, dann in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abtreiben des Äthers wurden Rohkrystalle (4 g) erhalten. Farblose lange Tafeln aus Alkohol; Schmp. 108°. Dieser Aldehyd ist schwer

7) Nach dem Dtsch. Reichs-Pat. 214153 von Kalle & Co. (C. 1909 II, 1395) schmilzt die Verbindung bei 41°.

8) Alle mit Stern versehenen Analysen wurden von der Firma Takeda Chobei, Osaka, ausgeführt.

*) O. Neubauer u. L. Flatow, Ztschr. physiol. Chem. 52, 380 [1907].

löslich in Bicarbonat, aber leicht löslich in Soda- und Alkalilauge unter Bildung einer citronengelben Lösung. Die alkohol. Lösung dieses Aldehyds gab mit alkohol. Kupfer II-acetatlösung eine gelbe Lösung unter gleichzeitiger Bildung eines gelben kristallinischen Niederschlags (inneres Komplexsalz).

3.168, 3.255*), 3.450*) mg Sbst.: 8.074, 8.315, 8.750 mg CO₂, 1.242, 1.195, 1.310 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₄. Ber. C 69.39, H 4.16. Gef. C 69.51, 69.67, 69.17, H 4.39, 4.11, 4.25.

5-Oxy-2-phenyl-cumaron (III).

Ein Gemisch von 7 g 2-Oxy-5-benzoyloxy-benzaldehyd, 7 g Phenylbromessigsäure-äthylester und 6 g wasserfreiem Kaliumcarbonatpulver wurde in Methyläthylketon 6 Stdn. gekocht. Nach dem Abtreiben des Lösungsmittels wurde die Reaktionsmasse in Wasser gegossen und dann ausgeäthert; durch Abdampfen des Äthers wurden die ölichen rohen Cumarancarbonsäure-ester-Derivate (mit Eisenchlorid keine Farbreaktion) erhalten. Dieses Gemisch von optischen Isomeren wurde unter Erwärmung mit methylalkohol. Kali verseift; die nach dem Abtreiben des Lösungsmittels erhaltene ölige Masse wurde in Wasser gelöst, mit Mineralsäure angesäuert und dann in Äther aufgenommen; nach dem Abdampfen des Äthers wurde die zurückgebliebene ölige Masse mit Benzol versetzt und unter leicht verminderem Druck destilliert, um das beigemengte Wasser zu entfernen. Die so getrocknete, fest gewordene Masse (ein Gemisch von rohen Cumarancarbonsäure-Derivaten und Benzoësäure) wurde in Chinolin erhitzt und dann der Wasserdampfdestillation unterworfen. Der mit Wasserdampf nicht flüchtige Anteil wurde ausgeäthert, mit Bicarbonat und dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die nach dem Abdampfen des Äthers erhaltenen rohen Krystalle wurden in verd. Alkalilauge gelöst, von den unlöslichen Beimischungen befreit und angesäuert. Der dabei erhaltene kristallinische Niederschlag wurde aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Schüppchen vom Schmp. 185.5°; Ausb. 3 g. Beim Versetzen einer alkohol. Lösung der letztgenannten mit alkohol. Eisen III-chloridlösung wurde die gelbe Farbe des Eisenions nur etwas verstärkt.

3.615*), 3.750*) mg Sbst.: 10.595, 11.000 mg CO₂, 1.560, 1.610 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₂ (III). Ber. C 79.96, H 4.79. Gef. C 79.93, 80.00, H 4.83, 4.80.

Oxydation von 5-Oxy-2-phenyl-cumaron (III) durch Wasserstoffperoxyd.

0.9 g 5-Oxy-2-phenyl-cumaron wurden in 40 ccm Eisessig unter Zusatz von 40 Tropfen 30-proz. Wasserstoffperoxydlösung gelöst und während zweier Arbeitstage in einem Wasserbad von 40—45° erwärmt; die Lösung nahm anfangs carminrote und späterhin orangerote Farbe an. Die schon in der noch warmen Lösung schwimmenden Krystallchen des Farbstoffs von grünem metallischem Glanz (die Lösungsfarbe dieses Farbstoffs ist carminrot) wurden abgesaugt. Ausb. 13 mg. Wegen Substanzmangels wurde die Analyse ohne weitere Reinigung ausgeführt.

C₁₆H₁₂O₄ (VII). Ber. C 71.61, H 4.50. Gef. C 78.35, H 5.89.

Das von diesem Farbstoff abgelaufene orangerote Filtrat wurde sorgfältig weiter verarbeitet, wobei aber nur Benzoësäure (0.1 g) mit Sicherheit nachgewiesen wurde. Diese Oxydation verlief also sehr tiefgreifend.

Zum Schluß möchten wir der „Imperial Academy, Tokyo“ und dem Unterrichtsministerium (Monbusyō) für die Gewährung von Stipendien unseren herzlichsten Dank aussprechen.