

212. Über die Konstitution des Eugenins

von Th. M. Meljer und H. Schmid.

(18. VIII. 48.)

Wild wachsende Gewürznelken enthalten, wie der eine von uns (Th. M. M.) früher zeigte¹⁾, zwei krystallisierte Pflanzenstoffe, Eugenin und Eugenon. Für das Eugenon bewiesen wir²⁾ kürzlich die Konstitution des 2,4,6-Trimethoxy-benzoylacetons (VI). Für Eugenin wurde seinerzeit diejenige des 4-Methyl-5-oxy-7-methoxycumarins in Betracht gezogen¹⁾; sie liess sich aber synthetisch nicht bestätigen³⁾.

Durch das Entgegenkommen von Herrn *Jr. J. A. Nijholt*, Direktor des Laboratoriums für chemische Arbeiten, Buitenzorg (Java), sind wir in den Besitz von Nelken wild wachsender *Eugenia aromatica*, die aus Buitenzorg stammten, gelangt. Wir sprechen Herrn *Nijholt* dafür den besten Dank aus. Aus dem Ätherextrakt dieses Pflanzenmaterials schied sich ein Gemenge krystallisierter Substanzen aus. Aus der ätherischen Lösung dieses Produktes liess sich dann durch fraktioniertes Ausziehen mit Alkalien reines Eugenin abtrennen. Damit war eine neuerliche Untersuchung dieses Naturstoffes ermöglicht.

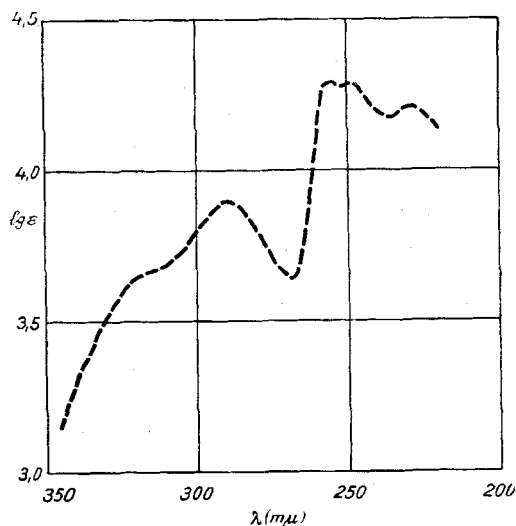


Fig. 1.
Eugenin (in Alkohol).

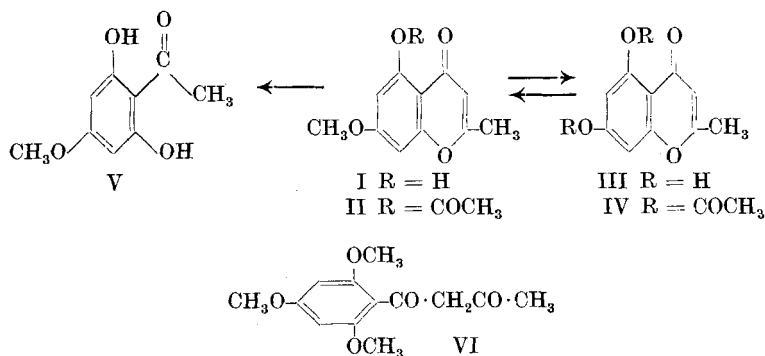
¹⁾ R. **65**, 843 (1946).

²⁾ Helv. **31**, 748 (1948).

³⁾ Helv. **30**, 1661 (1947).

Eugenin besitzt in Übereinstimmung mit früheren Angaben¹⁾ den Schmelzpunkt 119—120°, die Summenformel $C_{10}H_8O_3 \cdot OCH_3$, enthält eine C-Methylgruppe und gibt in Alkohol-Wasser mit Eisen(III)-chlorid eine rotviolette Farbreaktion. Aus einer ätherischen Lösung lässt sich Eugenin mit 1-proz. wässriger Kalilauge langsam ausschütteln. Sein UV-Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 wiedergegeben.

Diese Eigenschaften und die im folgenden beschriebenen Reaktionen beweisen, dass dem Eugenin die Struktur des bisher noch nicht beschriebenen 2-Methyl-5-oxy-7-methoxychromons (I) zukommt.



Der Naturstoff blieb beim Behandeln mit ätherischer Diazomethanolösung unverändert. Mit kochendem Essigsäureanhydrid bildete sich das Monoacetylderivat II, das keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid mehr zeigte. Kochende HJ führte das Eugenin in einen methoxylfreien, bei 278—279° schmelzenden Körper $C_{10}H_8O_4$ über, der eine rotviolette Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion gab. Sein Diacetat schmolz bei 140°. Die entmethylierte Verbindung und sein Diacetat erwiesen sich in allen Eigenschaften, namentlich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt, als identisch mit dem 2-Methyl-5,7-dioxychromon (III)²⁾ resp. seinem Diacetat IV²⁾.

Im Eugenin muss die Methoxylgruppe am C-Atom 7 haften; stünde sie am C-Atom 5, so müsste Eugenin mit Diazomethan methylierbar sein, da die 7-ständige phenolische Hydroxylgruppe bekannterweise reaktionsfähig ist. Die Hydroxylgruppe in der Stellung 5 hingegen ist durch sterische Hinderung und durch die Bildung einer Wasserstoffbrücke (mit der Carbonylgruppe des γ -Pyronringes) in ihrem Reaktionsvermögen eingeschränkt. Beim Verkochen von Eugenin mit Kalilauge entstand ferner das bekannte 2,6-Dioxy-4-methoxy-acetophenon (V)³⁾ vom Smp. 141—143°. Zur Identifizierung

¹⁾ R. 65, 843 (1946).

²⁾ E. Jockum und St. v. Kostanecki, B. 37, 2099 (1904).

³⁾ A. Sonn und W. Bülow, B. 58, 1691 (1925). Zur Konstitution vgl. A. Sonn, B. 61, 2300 (1928), J. Shinoda und S. Sato, C. 1928 II, 49.

dieses Ketons eignet sich die recht charakteristische Farbreaktion mit konz. Salpetersäure: Die anfangs grünliche Lösungsfarbe geht im Verlauf von etwa einer Minute über Oliv in Blau über, um dann über Violett in Rotorange umzuschlagen. Die Bildung von V ist nur möglich, wenn das Phenolhydroxyl in Stellung 7 methyliert ist.

Die Synthese des Eugenins liess sich in einfacher Weise durch Behandeln von III mit ätherischer Diazomethanolösung verwirklichen. Aus den erwähnten Gründen blieb die Hydroxylgruppe am C-Atom 5 praktisch unangegriffen.

Eugenin stellt den einfachsten bisher bekannt gewordenen Vertreter der im Pflanzenreich ziemlich selten vorkommenden 2-Methylchromone dar. Ferner besitzt das gleichzeitige Auftreten von Eugenin (I) und Eugenon (VI) in derselben Pflanze Interesse. Ohne Zweifel stehen diese Stoffe miteinander in einem genetischen Zusammenhang, denn Eugenin (I) kann man als Cyclisierungsprodukt des teilweise entmethylierten Eugenons auffassen.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Isolierung von Eugenin aus wild wachsender *Eugenia aromatica*.

955 g Nelken von wild wachsender *Eugenia aromatica*, die aus Buitenzorg (Java) stammten, deren Blüten gerade geöffnet waren und die in diesem Zustand gesammelt und getrocknet worden waren, wurden fein zermahlen und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug schied eine z. T. krystalline Masse aus, von der man abtrennte. Weitere Mengen desselben Produktes liessen sich nach längerem Stehen aus der eingengten Mutterlauge gewinnen. Man nahm die feste Substanz in Chloroform auf, filtrierte vom Ungelösten ab und dampfte im Vakuum ein. Diesen Rückstand haben wir mit Äther extrahiert, den Ätherauszug eingengt und die abgeschiedenen Krystalle abgenutscht. Durch Umlösen auch aus verschiedenen Lösungsmitteln gelang es aber nur sehr schwer, daraus reines Eugenin zu isolieren.

Wir krystallisierten daher das Rohprodukt zuerst einmal aus Alkohol um und nahmen dann den Rückstand in einem Gemisch von Benzol und viel Äther auf. Nun wurde diese Lösung fraktioniert in Portionen zu 100 cm³ der Reihe nach zuerst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit 8-proz. Natriumcarbonatlösung, mit 0,5-proz. Kalilauge, mit 1-proz. Kalilauge und schliesslich mit 4-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Die wässrigen Auszüge hat man filtriert und sofort mit Salzsäure angesäuert. Nach längerem Stehen saugte man ab und bestimmte von den so erhaltenen Krystallen den Schmelzpunkt.

Die Natriumhydrogencarbonat- und Sodaauszüge schieden nur wenig Substanz vom Smp. ~ 200° aus. Die ersten Laugeauszüge lieferten Produkte vom Smp. 105–140°, während die späteren Auszüge feine, farblose Nadeln vom Smp. 112–115° gaben. Die mit 4-proz. Lauge erschöpfend behandelte Benzol-Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen einen weiteren Inhaltsstoff, über den wir später berichten werden.

Alle Krystallfraktionen aus den Laugeauszügen vom Smp. 112–115°, die bereits recht reines Eugenin darstellten, haben wir vereinigt und bis zur Erreichung des konstanten Schmelzpunktes 119–120° aus Alkohol umgelöst. Die Ausbeute an reinem Eugenin betrug etwa 1,5 g.

Zur Analyse wurde bei 120–130° (Luftbadtemperatur) im Hochvakuum destilliert.

$C_{11}H_{10}O_4$	Ber. C 64,05	H 4,89	CH_3 15,06%
(206,08)	Gef. „ 63,84	„ 4,84	„ 14,59%

Eugenin gibt mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung eine intensive rotviolette Farbreaktion.

Eugeninacetat.

120 mg Eugenin, 300 mg wasserfreies Kaliumacetat und 3 cm³ Essigsäureanhydrid wurden 1³/₄ Stunden auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man mit Eiswasser und saugte nach längerem Stehen ab. Das Eugeninacetat wurde aus Alkohol-Wasser (Norit!) und zweimal aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert und bei 135° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm sublimiert. Smp. 152,5–153,5°. In wässrigem Alkohol trat mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion auf.

$C_{13}H_{12}O_5$	Ber. C 62,88	H 4,88%
(248,10)	Gef. „ 62,66	„ 4,94%

Einwirkung von Diazomethan auf Eugenin.

Eine Lösung von 112 mg Eugenin in wenig Methanol liess man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung 48 Stunden im Eisschrank stehen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel trieben wir den Rückstand im Hochvakuum über, nahmen das Destillat in Äther auf und schüttelten diese Lösung erschöpfend mit 4-proz. wässriger Kalilauge aus. Die nach dem Ansäuern erhaltenen Krystalle (80 mg) erwiesen sich durch Mischprobe als identisch mit dem Ausgangsmaterial.

Entmethylierung von Eugenin.

Wir erhitzen 151 mg reines Eugenin mit 2,5 cm³ frisch destillierter, konstant siedender Jodwasserstoffsäure 1¹/₂ Stunden auf 150°. Nach dem Abkühlen goss man auf eiskalte, sehr verdünnte Natriumhydrogensulfidlösung und saugte nach längerem Stehen das ausgefallene Produkt ab. Zur Reinigung wurde die Substanz in verdünnter Lauge gelöst, filtriert, mit Säure ausgefällt, aus Alkohol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 160–170° (Badtemperatur) sublimiert. Ausbeute 107 mg. Smp. 278–279° (unkorr.). Die Mischprobe mit authentischem 2-Methyl-5,7-dioxychromon¹⁾ (Smp. 279–280°) schmolz bei der gleichen Temperatur; im Gemisch mit 4-Methyl-5,7-dioxycumarin trat dagegen deutliche Schmelzpunktserniedrigung auf (235–245°). Auch in der rotvioletten Farbreaktion mit Eisenchlorid liess sich zwischen dem Abbauprodukt aus Eugenin und dem 2-Methyl-5,7-dioxychromon kein Unterschied erkennen.

$C_{10}H_8O_4$	Ber. C 62,47	H 4,20%
(192,07)	Gef. „ 62,36	„ 4,16%

Aus 50 mg entmethyliertem Eugenin stellten wir uns in üblicher Weise mit 150 mg wasserfreiem Natriumacetat und 1,5 cm³ Essigsäureanhydrid das Diacetat her. Der Schmelzpunkt der seidigen Nadeln lag nach dem Umlösen aus Alkohol und Benzol-Petroläther bei 139,5–140,5°. Bei der gleichen Temperatur schmolzen auch die Krystalle des 2-Methyl-5,7-diacetoxy-chromons sowie die Mischprobe damit.

$C_{14}H_{12}O_6$	Ber. C 60,87	H 4,38%
(276,10)	Gef. „ 60,66	„ 4,72%

Abbau des Eugenins mit Kalilauge.

Wir erhitzen 200 mg Eugenin und 8 cm³ 10-proz. wässrige Kalilauge unter Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes 1 Stunde lang zum Sieden. Die erkaltete Lösung wurde darauf mit 1,5 cm³ konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung hinterliess nach dem Abdampfen einen öligen Rückstand. Nach dem Umlösen aus Wasser erhielt man farblose Krystalle, deren Schmelzpunkt nach

¹⁾ E. Jochum und St. v. Kostanecki, B. 37, 2099 (1904).

öfterem Umlösen aus Wasser und Äther-Petroläther und nach sorgfältig ausgeführten Hochvakuumsublimationen bei 110° und 0,01 mm auf 141–143° stieg, wobei aber eine geringe Trübung der Schmelze erst bei höherer Temperatur verschwand. Die feinen Nadelchen gaben in wässriger Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine intensive rotviolette Farbe und mit konz. Salpetersäure die folgende charakteristische Farbreaktion: Zuerst trat unter Lösung eine schwach grünliche Färbung ein. Nach etwa 1 Minute schlug die Farbe über Oliv in ein intensives reines Blau um, um dann über Violett → Braunrot in ein intensives Rotorange überzugehen.

$C_9H_{10}O_4$ (182,17) Ber. OCH_3 17,04% Gef. OCH_3 16,93%

Nach den Angaben von A. Sonn und W. Bülow¹⁾ stellten wir uns 4-Methoxy-2,6-dioxy-acetophenon dar, welches nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und Äther-Petroläther schliesslich bei 140–141° schmolz. Der Stoff gab mit Eisen(III)-chlorid und mit konz. Salpetersäure die gleichen, am Abbauprodukt aus Eugenin beobachteten Farbreaktionen. Die Identität beider Stoffe wurde durch eine Mischprobe, die bei 140–141,5° schmolz, bestätigt.

Synthese von Eugenin.

Wir liessen eine Lösung von 260 mg 2-Methyl-5,7-dioxychromon in wenig Methanol mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanol-Lösung 48 Stunden im Kälteschrank stehen. Die ätherische Lösung wurde dann erschöpfend mit 4-proz. wässriger Kalilauge ausgeschüttelt, filtriert und angesäuert. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden im Hochvakuum überdestilliert und mehrmals aus Alkohol umgelöst. Ausbeute 210 mg. Der Schmelzpunkt lag bei 118–119°. Im Gemisch mit natürlichem Eugenin lag der Schmelzpunkt bei 118–119°. Auch in der Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid liess sich gegenüber dem Naturstoff kein Unterschied feststellen.

Zusammenfassung.

Eugenin, ein Inhaltsstoff aus wild wachsenden Gewürznelken, besitzt die Konstitution des 2-Methyl-5-oxy-7-methoxychromons. Dieses einfache, natürliche Chromon lässt sich durch partielle Methylierung von 2-Methyl-5,7-dioxychromon auch synthetisch gewinnen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

213. Eine neue Synthese des Desmethylaxerophthens

von P. Karrer und J. Benz.

(24. VIII. 48.)

Van Dorp und Arens²⁾ haben durch Umsetzung von krystallisierter β -Jonylidencrotonsäure (I) mit zwei Mol. Methyllithium das Keton II dargestellt. Behandelt man dieselbe Säure mit der 8- bis 10-molaren Menge Lithiummethyl, so erhält man neben wenig Keton II direkt das Carbinol III. (Dimethyl-[4-methyl-6-(1',1',5'-trimethylcyclohexen-(5')-yl-(6')-hexatrienyl-1]-carbinol.) Dieses spaltet bereits

¹⁾ B. 58, 1691 (1925); zur Konstitution vgl. A. Sonn, B. 61, 2300 (1928); J. Shinoda und S. Sato, C. 1928 II, 49.

²⁾ R. 65, 340 (1946).