

permanganat nur langsam. Thalleiochin-Reaktion positiv. Es bildet kein Nitrosoderivat, nimmt aber mit Essigsäure-anhydrid 2 Acetylgruppen auf.

6.274 mg Sbst.: 0.366 ccm N (25°, 760 mm). — 4.090 mg Sbst.: 0.236 ccm N (26°, 760 mm).

$C_{20}H_{32}O_3N_2$ (428.4). Ber. N 6.54. Gef. N 6.68, 6.59.

Der in Äther verbliebene Anteil wurde mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die gewonnenen Basen in die Oxalate übergeführt und daraus durch fraktionierte Krystallisation eine minimale Menge Nichin gewonnen. Das Nitroso-nichin-Nitrat, aus verd. Alkohol umgelöst, schmolz bei 186°.

Das leichter lösliche Oxalat wurde in die Base zurückverwandelt und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 184°, Misch-Schmp. mit Iso-chinin: 184°.

Hamburg, Chem. Abteil. d. Instituts für Schiffs- u. Tropen-Krankheiten.

S. Fr. Boedecker und H. Volk: Die beiden stereoisomeren *i*-Eugenole.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. J. D. Riedel-E. de Haën A.-G.]

(Eingegangen am 25. November 1930.)

Aromatische Propenylverbindungen (Anethol, *i*-Safrol, *i*-Eugenol, *i*-Chavibetol usw.) müssen der Theorie zufolge in zwei raum-isomeren Modifikationen auftreten können. Bisher sind jedoch in keinem Falle von einem Vertreter dieser Körperklasse die beiden Isomeren in einwandfreier Form isoliert worden. Das von Höring und Baum¹⁾ aus Handels-*i*-Safrol gewonnene α -*i*-Safrol, ebenso wie das α -*i*-Safrol von Nagai²⁾ sind neuerdings von Waterman und Priester³⁾ als Gemische von gewöhnlichem *i*-Safrol mit Safrol erkannt worden. Dieselben Chemiker vermuten auch im „flüssigen Handels-*i*-Eugenol“ ein Gemisch, das aus dem schon seit einiger Zeit in Schimmels Berichten⁴⁾ beschriebenen *i*-Eugenol vom Schmp. 33° mit Eugenol besteht⁵⁾.

Löst man nun ein Handels-*i*-Eugenol vom Erstarr.-Pkt. 0—5° in warmer 15-proz. Natronlauge, so scheidet sich beim Erkalten ein Salz aus, das beim Zersetzen das *i*-Eugenol vom Schmp. 33° gibt. Aus dem Inhalt der Mutterlauge des Salzes läßt sich durch weitere Reinigung über ein Benzoat ein einheitliches flüssiges Phenol gewinnen, das kein Eugenol ist und als das Raum-isomere des kryst. *i*-Eugenols angesprochen werden muß.

Mit Hilfe von Dibromiden konnte die eine in die andere Form übergeführt und damit der eindeutige Beweis dafür erbracht werden, daß es sich tatsächlich nur um stereoisomere Formen des *i*-Eugenols handeln kann. Bei der Bromierung der beiden Formen oder ihrer Derivate müssen, wenn man von optischer Isomerie absieht, theoretisch zwei voneinander verschiedene Dibromide entstehen, die durch Entbromen wieder in die ursprünglichen Isomeren zurückverwandelt werden. Praktisch verläuft jedoch die Bromierung, ähnlich wie bei der Zimtsäure und ihren Estern,

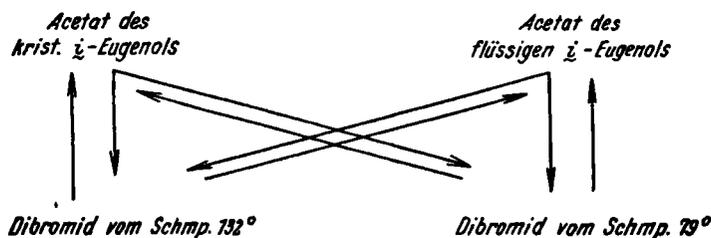
¹⁾ B. 42, 3076 [1909]. ²⁾ C. 1922, IV 764. ³⁾ C. 1929, I 52. ⁴⁾ C. 1927, II 1472.

⁵⁾ Daß *i*-Eugenole im Handel vorkommen, die noch Eugenol enthalten, können wir bestätigen; seine Gegenwart verrät sich durch den zu niedrigen Brechungssexponenten solcher Produkte.

nicht ganz einheitlich, indem, gleichgültig von welchen Isomeren man ausgeht, beide Dibromide nebeneinander entstehen, wenn gleich auch eines, wahrscheinlich das stabilere, überwiegt.

So erhält man aus dem bekannten Acet-*i*-eugenol, Schmp. 79°, dem Acetylierungsprodukt des kryst. *i*-Eugenols in der Hauptsache ein Dibromid vom Schmp. 132° und in untergeordneter Menge ein anderes vom Schmp. 79°. Geht man von dem Acetyl-Derivat des flüssigen *i*-Eugenols aus, so erhält man ebenfalls beide Dibromide nebeneinander, jedoch das vom Schmp. 79° in etwas größerer Menge. Analog verläuft die Entbromung. Es werden praktisch aus jedem Dibromid beide Isomeren zurückgebildet, und wiederum wird die Menge des stabileren überwiegen. Beim Entbromen des Dibromids vom Schmp. 132° entsteht in der Hauptsache das Acetat des kryst. *i*-Eugenols, während das Dibromid vom Schmp. 79° in etwas reichlicherer Menge das Acetat des flüssigen *i*-Eugenols liefert.

Es ergibt sich also folgendes Reaktions-Schema:



Zur Überführung von flüssigem in krystallisiertes *i*-Eugenol wurde nun so verfahren, daß man das beim Bromieren des Acetats von flüssigem *i*-Eugenol entstehende Gemisch der Dibromide entbromte und aus dem so gewonnenen Gemisch der *i*-Eugenol-acetate den größten Teil des Acetats des kryst. *i*-Eugenols abschied, den Rest wieder bromierte, entbromte usw.

Die Überführung von krystallisiertem in flüssiges *i*-Eugenol ließ sich in etwas anderer Weise durchführen, in dem man das bei der Bromierung des Acetats des kryst. *i*-Eugenols in kleinen Mengen entstehende Dibromid vom Schmp. 79° entbromte und dann verseifte. Aus dem Gemisch der entstandenen *i*-Eugenole wurde dann das kryst. *i*-Eugenol als Na-Salz abgetrennt und aus der Mutterlauge das flüssige *i*-Eugenol als Benzoat isoliert. Aus Analogie-Gründen darf angenommen werden, daß das krystallisierte *i*-Eugenol die *trans*- und das flüssige die *cis*-Form darstellt.

Beschreibung der Versuche.

100 g technisches *i*-Eugenol vom Erstarr.-Pkt. ca. 0° wurden in 170 ccm 15-proz. Natronlauge auf dem Wasserbade gelöst, das nach langsamem Erkalten auskrystallisierte Na-Salz abgesaugt, mit Wasser, dem einige Tropfen Alkali zugesetzt sind, gewaschen und 1–2-mal aus der doppelten Menge Wasser umkrystallisiert. Das Salz, das aus farblosen Krystallblättchen bestand, wurde in reichlich Wasser aufgeschwemmt und in Gegenwart von Benzol mit verd. Essigsäure zersetzt. Die Benzol-Lösung wurde mit Bicarbonat gewaschen und der nach dem Abdestillieren des Benzols

verbleibende Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁₃ 141–142°. Das farblose Destillat erstarrte beim Erkalten und ruhigen Stehen zu einer aus durchsichtigen Tafeln bestehenden Krystallmasse, die einen Verflüssigungspunkt von 30–33° hatte. So erhaltene Produkte zeigen als unterkühltes Öl: $d_4^{20} = 1.0852$, $n_D^{20} = 1.5782$.

Die Mutterlauge von der Herstellung des Na-Salzes wurde ebenfalls in Gegenwart von Benzol mit verd. Essigsäure zersetzt und das nach Abdestillieren des Benzols verbleibende Phenol im Vakuum destilliert: Sdp.₁₃ 135–145°. 25 g dieses Produktes wurden in 70 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und nach Schotten-Baumann mit 23 g Benzoylchlorid benzoiliert. Das zunächst ölig ausfallende Benzoat wurde nach mehrstdg. Stehen weitgehend krystallin. Es wurde mit Äther aufgenommen, mit verd. Natronlauge gewaschen und getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers bleibende Rückstand wurde in der gleichen Menge Benzin (Sdp. 90–100°) gelöst, das nach dem Erkalten auskrystallisierte Produkt abgesaugt, mit Benzin gewaschen und noch 2–3-mal abwechselnd aus der 1–1½-fachen Menge Benzin und Alkohol umkrystallisiert: langgestreckte Täfelchen vom Schmp. 59–61°. Weiteres Umkrystallisieren erhöhte den Schmp. nicht mehr. Das Benzoat wurde durch Kochen mit verd. alkohol. Kalilauge verseift, das Reaktionsprodukt in Wasser gelöst, in Gegenwart von Benzol mit verd. Essigsäure schwach angesäuert und die Benzol-Lösung mit Bicarbonat gewaschen. Nach Abdestillieren des Benzols wurde das *i*-Eugenol im Vakuum destilliert: schwach gelb gefärbtes Öl vom Sdp.₁₃ 134–135°; Sdp._{1–2} 98°. Die auf diese Weise erhaltenen Produkte zeigten: $d_4^{20} = 1.0851$, $n_D^{20} = 1.5726$. Das Öl konnte weder beim Abkühlen in Eis, noch in einer Kältemischung, selbst nach mehrwöchigem Stehen, zum Krystallisieren gebracht werden.

Eine warme Lösung des kryst. *i*-Eugenols in 15-proz. Natronlauge liefert beim Erkalten das in der Kälte recht schwerlösliche Na-Salz, das flüssige löst sich auch in der Kälte unter Bildung eines leicht löslichen Salzes auf. Durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann erhält man aus dem kryst. *i*-Eugenol in fast quantitativer Ausbeute das in der Literatur beschriebene Benzoat vom Schmp. 102–103° und aus dem flüssigen *i*-Eugenol ein Benzoat vom Schmp. 55–56°, das nach 1-maligem Umkrystallisieren wieder den Schmp. 59–61° hat. Es ist in warmem Alkohol und Benzin

*) Es kann sich nicht um das eutektische Gemisch von 25% *i*-Eugenol-benzoat + 75% Eugenol-benzoat von Mc Kie (C. 1921, III 721) handeln, da die physikalischen Eigenschaften (Sdp., Dichte, Brechungsexponent) des aus dem Benzoat hergestellten Phenols ganz verschieden von denen eines Gemisches aus 75% Eugenol + 25% *i*-Eugenol (kryst.) sind. Die Bestimmung der Brechungsexponenten und Dichten von Gemischen aus *i*-Eugenol (kryst.) + Eugenol ergab:

0%	<i>i</i> -Eugenol	+ 100%	Eugenol:	$n_D^{20} = 1.5413$;	$d_4^{20} = 1.0652$,
25%	„	+ 75%	„	: „ = 1.5502;	„ = 1.0689,
50%	„	+ 50%	„	: „ = 1.5587;	„ = 1.0754,
75%	„	+ 25%	„	: „ = 1.5689;	„ = 1.0800,

Benzoiliert man nach Schotten-Baumann ein Gemisch von 25% *i*-Eugenol (kryst.) + 75% Eugenol und krystallisiert das Benzoat aus Benzin und Alkohol um, so erhält man ein Produkt vom konstanten Schmp. 60–61°. Misch-Schmp. mit dem Benzoat des flüssigen *i*-Eugenols: unscharf 40–60°. (Der Schmp. des Mc Kieschen Produktes ist bei 56.5° angegeben.) Verseift man dieses Benzoat, so erhält man ein Phenol vom Sdp.₁₃ 130–138°; $d_4^{20} = 1.0707$; $n_D^{20} = 1.5494$. Die physikalischen Eigenschaften stimmen demnach mit denen eines Gemisches von 75% Eugenol + 25% *i*-Eugenol fast überein.

bedeutend besser löslich als sein Isomeres vom Schmp. 102—103⁰. Fängt man beim Destillieren des flüssigen *i*-Eugenols im Vakuum verschiedene Fraktionen auf, so zeigen die einzelnen Fraktionen fast denselben Brechungs-exponenten und liefern beim Benzoylieren alle das gleiche Benzoat vom Schmp. 59—61⁰.

Misch-Schmp. mit Eugenol-benzoat (Schmp. 68—69⁰) unscharf 45—50⁰,
 „ „ „ *i*-Eugenol-benzoat (Schmp. 102—103⁰) .. unscharf 57—98⁰.

Methyläther der beiden Isomeren.

Beide Methyläther wurden durch Methylierung in wäßrig-alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat bei 35—40⁰ gewonnen. Ihre physikalischen Eigenschaften waren die folgenden:

Methyläther des

kryst. *i*-Eugenols: Schmp. 16—17⁰; Sdp.₁₁ 143—144⁰; $d_4^{20} = 1.0528$; $n_D^{20} = 1.5692$.

Methyläther des

flüssig. *i*-Eugenols: Sdp.₁₂ 138—140⁰; $d_4^{20} = 1.0521$; $n_D^{20} = 1.5616$.

Dieser Äther konnte nicht krystallin erhalten werden. Zum Vergleich wurde auch der Methyläther des kryst. *i*-Chavibetols (Schmp. 96 bis 97⁰) hergestellt. Seine physikalischen Eigenschaften waren: Schmp. 15.5 bis 16.5⁰; Sdp.₁₃ 147⁰; $d_4^{20} = 1.0527$; $n_D^{20} = 1.5692$. Er zeigte keine Schmelzpunkts-Depression mit dem kryst. *i*-Eugenolmethyläther. Die physikalischen Eigenschaften stimmen also mit denen des Methyläthers aus kryst. *i*-Eugenol überein, woraus man schließen muß, daß im kryst. *i*-Eugenol dieselbe räumliche Anordnung besteht wie im *i*-Chavibetol vom Schmp. 96—97⁰.

Acetylierung der beiden Isomeren.

Beide Isomere wurden durch 3-stdg. Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und etwas geschmolzenem Natriumacetat auf 135—140⁰ hergestellt. Das kryst. *i*-Eugenol lieferte in fast quantitativer Ausbeute das aus der Literatur bekannte Acetat vom Schmp. 79⁰. Das flüssige *i*-Eugenol lieferte ein nicht zum Krystallisieren zu bringendes Öl vom Sdp.₅ 132⁰, Sdp.₁₃ 160—162⁰ und dem Brechungsexponenten $n_D^{20} = 1.5418$.

Bromierung des Acetyl-*i*-eugenols, vom Schmp. 79⁰.

20.6 g Acet-*i*-eugenol (Schmp. 79⁰) wurden in 50 ccm Chloroform gelöst und 5 ccm Brom in 50 ccm Chloroform unter Rühren bei ca. —10⁰ zugetropft. Das Brom wurde sofort entfärbt, eine Entwicklung von HBr war nicht zu beobachten. Die zum Schluß schwach gelblich gefärbte Lösung wurde mit Wasser, dem etwas schweflige Säure zugesetzt war, gewaschen und getrocknet. Die Lösung wurde dann im Vakuum bei ca. 50⁰ eingedampft und das zurückbleibende krystalline Dibromid mit ca. 20 ccm Benzin angerührt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. 31 g vom Schmp. 127—129⁰. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig oder Essigester erhält man das Dibromid vom Schmp. 132—133⁰⁷).

0.2903 g Sbst.: 0.3002 g AgBr. — 0.2776 g Sbst.: 0.2880 g AgBr.

$C_6H_8(OCH_3)(O.CO.CH_3)(CHBr.CHBr.CH_3)$. Ber. Br 43.7. Gef. Br 44.0, 44.1.

⁷) Auwers, B. 35, 122 [1902], gibt den Schmp. des auf etwas anderem Wege dargestellten Dibromids zu 125—127⁰ an und Zincke (A. 329, 11) den Schmp. 125—126⁰.

Die Benzin-Mutterlauge wurde im Vakuum-Exsiccator von Benzin und Chloroform-Resten befreit, der Rückstand mit wenig Eisessig aufgenommen, mit einigen Tropfen Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und in der Kälte krystallisieren lassen: 1.1 g, Schmp. 70–75°. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig und etwas Wasser: 0.8 g, geringes Sintern bei 76°, Schmp. 78–79°.

0.2044 g Sbst.: 0.2094 g AgBr. — 0.2327 g Sbst.: 0.2400 g AgBr.
 $C_8H_8(OCH_3)(O.CO.CH_3)(CHBr.CHBr.CH_3)$. Ber. Br 43.7. Gef. Br 43.6, 43.9.

In dem Acet-*i*-eugenol-dibromid (Schmp. 132–133°) ist im Gegensatz zu anderen Dibromiden das α -ständige Brom recht fest gebunden. Der Körper läßt sich z. B. sehr gut aus wäßrigem Aceton umkrystallisieren, ohne daß die Lösung dabei saure Reaktion annimmt.

Bromierung des flüssigen Acetyl-*i*-eugenols.

22.8 g flüssiges *i*-Eugenol-acetat wurden wie bei der Bromierung des kryst. Acetats in Chloroform-Lösung bromiert und darauf das Chloroform im Vakuum weitgehend abgedunstet. Der kryst. Rückstand wurde mit 40 ccm Benzin angerührt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet (Mutterlauge A): 31.0 g von unscharfem Schmp. Durch Umlösen aus 40 ccm Eisessig wurden hieraus 20 g Dibromid vom Schmp. 131–132° erhalten (Mutterlauge B). Die Mutterlauge A wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (9.2 g) wurde durch gelindes Erwärmen in 9 ccm Eisessig gelöst, mit wenig Wasser angespritzt, über Nacht in Eis gestellt, die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt, etwas gewaschen und getrocknet: 2.5 g, Schmp. 78 bis 79° (Sintern bei 75°) (Produkt I). Durch Zugabe von noch etwas Wasser zur Mutterlauge und Kaltstellen wurden noch weitere 1.6 g vom Schmp. 77–78° (Sintern bei 73°) (Produkt II) erhalten. Die Mutterlauge B gab beim portionsweisen Anspritzen mit Wasser und Krystallisierenlassen in der Kälte zunächst Gemische von unscharfem Schmp., zum Schluß aber noch 1.0 g vom Schmp. 77–78° (Sintern bei 74°) (Produkt III). Durch nochmaliges Umkrystallisieren von Produkt I, II und III aus 7 ccm etwas verd. Eisessig wurden 5.6 g vom Schmp. 78–79° erhalten, die mit dem Dibromid vom Schmp. 78–79° aus kryst. *i*-Eugenol-acetat keine Schmelzpunkts-Depressionen gaben.

Umwandlung des flüssigen in krystallisiertes *i*-Eugenol.

30.9 g des Acetats von flüssigem *i*-Eugenol wurden in Chloroform-Lösung mit 7.5 ccm Brom in der Kälte bromiert und dann das Lösungsmittel bei mäßiger Temperatur abgedampft. Zur Entfernung der letzten Reste des Chloroforms wurde der Rückstand noch 2-mal mit Äther aufgenommen und eingedampft. Der krystallisierende Rückstand betrug 54.8 g. Er wurde in 150 ccm Äther aufgeschlämmt und am Rückflußkühler nach und nach mit 36.5 g Zn-Staub versetzt. Um die Reaktion in Gang zu bringen, wurden zu Anfang einige Tröpfchen Wasser zugesetzt; sie setzt dann ohne äußere Erwärmung ein. Um sie vollständig zu Ende zu führen, wurde zum Schluß noch 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom Zn-Schlamm filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen und mit Na-Sulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers blieb ein weicher Krystallbrei (31 g), der in 30 ccm Benzin und 3 ccm Äther gelöst wurde. Das nach dem Stehen über Nacht auskrystallisierte Produkt wurde abgesaugt (Mutterlauge I) und nochmals aus Benzin und etwas Äther umgelöst: 11.3 g, Schmp. 77–79° (A) (Mutterlauge II).

Von den vereinigten Mutterlaugen I und II wurde das Benzin abdestilliert und der Rückstand (19.3 g) im Vakuum destilliert: 15.5 g, Sdp.₁₄ 160 bis 165° (3.8 g Rückstand). Das Destillat, aus 60 ccm Hexahydro-toluol umkrystallisiert, gab noch 6.0 g vom Schmp. 78–79° (B). Von der Mutterlauge wurde das Lösungsmittel abdestilliert; der Rückstand (9.8 g) in 30 ccm Chloroform gelöst und wieder mit 2.3 ccm Brom in der Kälte bromiert. Das nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbleibende, krystallisierende Produkt (17.4 g) wurde dann wieder wie oben in Äther gelöst und mit 11.5 g Zn-Staub entbromt. Das Entbromierungsprodukt (9.6 g) gab beim Umkrystallisieren aus 40 ccm Hexahydro-toluol 4.5 g vom Schmp. 77–79° (C). Der Inhalt der Mutterlauge (5.2 g) gab beim Destillieren im Vakuum 4.3 g vom Sdp.₁₃ 160–165° (0.8 g Rückstand). Das Destillat, aus 13 ccm Hydro-toluol umkrystallisiert, gab noch 0.9 g vom Schmp. 76–78° (D). Die vereinigten Produkte (A), (B), (C), (D) wurden durch 1-stdg. Kochen mit 100 ccm alkohol. Natronlauge (c = 9.7) verseift und ergaben nach dem Destillieren im Vakuum 16.5 g vom Sdp.₁₃ 140–142°, die krystallinisch erstarrten und einen Verflüssigungspunkt von ca. 30° hatten. Eine Probe hiervon gab beim Benzoylieren in fast quantitativer Ausbeute ein Benzoat vom Schmp. 100 bis 102°.

Umwandlung des krystallisierten in flüssiges *i*-Eugenol (über das Dibromid vom Schmp. 79°).

Entbromt man das Dibromid vom Schmp. 78–79°, so erhält man ein Gemisch der beiden Acetate, aus dem man den größten Teil des kryst. Acetats durch Auflösen in Benzin und Auskrystallisierenlassen entfernen kann. Der Inhalt der Benzin-Mutterlauge wird dann durch Kochen mit alkohol. Lauge verseift und das Verseifungsprodukt destilliert. Reste von kryst. *i*-Eugenol werden daraus durch Auflösen in Natronlauge und Abkühlen als schwer lösliches Natriumsalz abgeschieden und der in der Mutterlauge verbleibende Anteil benzoyliert. Durch Umkrystallisieren des so erhaltenen Produkts aus Alkohol und Benzin wurde ein Benzoat vom Schmp. 59–61° erhalten, das mit dem Benzoat aus flüssigem *i*-Eugenol keine Schmelzpunkts-Depression zeigte.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die physikalischen Eigenschaften der dargestellten Derivate der beiden *i*-Eugenole.

	<i>i</i> -Eugenol		Methyläther d. <i>i</i> -Eugenols		Acetat d. <i>i</i> -Eugenols		Benzoat d. <i>i</i> -Eugenols		Dibromid d. <i>i</i> -Eugenols	
	kryst.	flüss.	kryst.	flüss.	kryst.	flüss.	kryst.	flüss.	kryst.	flüss.
Sdp.	bei 13 mm	bei 13 mm	bei 11 mm	bei 12 mm	—	13 mm	—	—	—	—
	141–142°	134–135°	143–144°	138–140°	—	160–162°	—	—	—	—
Schmp. ...	33°	—	16–17°	—	79°	—	103°	59–61°	133°	79°
n _D ²⁰	1.5782	1.5726	1.5692	1.5616	—	1.5418	—	—	—	—
d ₄ ²⁰	1.0852	1.0851	1.0528	1.0521	—	—	—	—	—	—

Die Herstellung der isomeren Formen anderer Propenyl-benzol-Abkömmlinge bleibt vorbehalten.