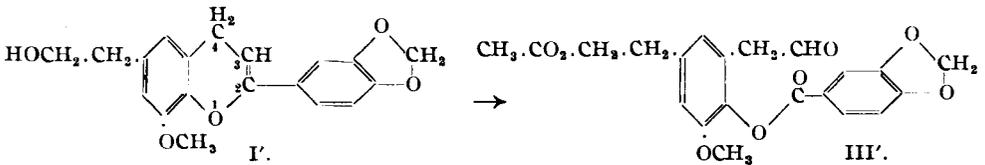


398. Sin'iti Kawai und Fumiko Yoshimura*): Untersuchungen über Egonol, III. Mitteil.: Über den Ozonabbau des Acetylegonols.

[Aus d. Chem. Institut d. Tokio-Bunrika Universität u. d. Forschungsinstitut für Physik u. Chemie, Komagome, Tokio.]
(Eingegangen am 14. Oktober 1938.)

In der II. Mitteil.¹⁾ hat der eine von uns (K.) mit Suga die Ansicht geäußert, daß mit der in der I. Mitteil.²⁾ angenommenen Egonolformel die experimentellen Tatsachen nicht mehr gut erklärt werden können. Aus der nachfolgenden IV. Mitteil. geht hervor, daß die Tsujimotosche Egonolformel $C_{19}H_{18}O_5$ der Formel $C_{20}H_{18}O_5$ vorzuziehen ist. Da wir die Hydroxylgruppe des Egonols entgegen unserer früheren Auffassung für die eines primären Alkohols³⁾ halten, möchten wir vorläufig den Verlauf des Ozonabbaus mit Hilfe der Formel I deuten. Die 4-Methylol-flaven-Formel I kann wohl die Tatsache erklären, daß während der Oxydation mit Perhydrol in Eisessig eine stark weinrote Färbung auftritt⁴⁾ (Bildung des Flavylumsalzes?). Da es uns bis heute nicht gelungen ist, ein optisch aktives Egonol oder Derivate davon zu bekommen, ist auch Formel I' möglich, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweist.



Um das in 4-Stellung befindliche aktive Methylen in der Formel I' nachzuweisen, wurde Acetylegonol — leider vergeblich — mit Benzaldehyd, Anisaldehyd oder *p*-Nitroso-dimethylanilin zu kondensieren versucht. Diese negativen Versuche sind aber noch kein Beweis für das Fehlen einer aktiven Methylengruppe⁴⁾. Egonol und Acetylegonol gaben bei Oxydation mittels Selendioxyds keine Flavonderivate.

Wenn man die Formel I' für Egonol annimmt, muß man für den Aldehyd, den wir beim Ozonabbau des Acetylegonols in Essigester erhielten, und der Acetyl-styraxinaldehyd genannt werden soll, statt III die Formel III' wählen. Da diese eine einer Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe trägt, könnten wir demzufolge eine positive Legal-Reaktion erwarten. Der Aldehyd III oder III' gibt keine, Phenylacetaldehyd dagegen eine, wenn auch schwache, aber doch positive Legal-Probe. Auf Grund der Versuchsergebnisse erscheint uns daher die Formel I, abgesehen von der optischen Aktivität, etwas plausibler als I'.

*) Diese Arbeit (mit Ausnahme der Synthese der Isohemipinsäure) gehört zu der Abgangsarbeit Frl. Yoshimuras an der T.-B.-Universität.

¹⁾ B. 71, 2071 [1938].

²⁾ I. Mitteil., S. Kawai u. T. Miyoshi, B. 71, 1457 [1938]. Dort ist der Fußnote 3) folgendes Zitat zuzufügen: Journ. chem. Ind. Japan [Suppl.] 32, 324 B [1929] (C. 1930 I, 916. Bei Fußnote 4) ebenda lies „25, 39 [1930]“ statt „25, 33 [1930]“.

³⁾ s. V. Mitteil. B. 71, [1938] im Druck.

⁴⁾ So nimmt die fünf carbonylbenachbarte —CH₂—Gruppen enthaltende Dehydrocholsäure nur zwei Aldehyd-Moleküle auf; vergl. C. Schöpf, A. 452, 214 [1927]; W. Borsche u. R. Frank, B. 57, 1373 [1924].

Da der Aldehyd mit überschüssigem Phenylhydrazin nur ein Mono-phenylhydrazon gibt, ist es höchst wahrscheinlich, daß er nur eine einzige Carboxylgruppe enthält.

Beim Ozonabbau des Acetylegonols konnten immer kleine Mengen Formaldehyd isoliert werden. Die geringe Ausbeute erlaubt jedoch nicht den Schluß, daß Acetylegonol eine Vinylgruppe⁵⁾ enthält. Vielmehr ist es wahrscheinlich, daß ein teilweiser oxydativer Abbau der Methylendioxygruppe⁶⁾ des Acetylegonols die Ursache ist. Als wir den Aldehyd III mit Peressigsäure oxydierten, erhielten wir eine bei 168° schmelzende Säure V, Acetyl-styraxinsäure genannt, die sich mit der durch oxydativen Abbau des Acetylegonols mittels Wasserstoffperoxds erhaltenen Säure identisch erwies (vergl. d. nachfolg. IV. Mitteil.). In der IV. Mitteil. wird beschrieben, daß wir durch alkalische Verseifung der Säure V die Oxyphenolcarbonsäure VI, Styraxinsäure genannt, erhielten. Da das Vorhandensein einer Acetylgruppe in der Säure V nach der Methode von Kuhn und Roth schon quantitativ (s. IV. Mitteil.) sichergestellt worden war, war es klar, daß der Acetyl-styraxinaldehyd (III) auch eine Acetylgruppe in seinem Molekül tragen mußte.

Durch saure oder alkalische Verseifung von III wurde Piperonylsäure und ein öliger Phenolaldehyd IV, der Styraxinol-aldehyd genannt werden soll, erhalten, dessen krystallinisches Phenylhydrazon mit Eisenchlorid Phenol-Farbreaktionen zeigt.

Für die weiteren Abbauversuche benutzten wir anstatt des öligen Aldehyds IV die (in der IV. Mitteil. näher beschriebene) schön krystallisierte Styraxinsäure (VI), weil die Reinigung von IV sehr schwierig sein dürfte. Durch Methylierung und Oxydation der Säure VI wurde Isohemipinsäure (VII) erhalten, deren Schmelzpunkt (248°) etwas höher liegt als der in der Literatur einzig von F. Tiemann und B. Mendelssohn⁷⁾ beschriebenen Iso-hemipinsäure. Um jeden Zweifel zu beseitigen, haben wir Iso-hemipinsäure selbst synthetisiert, wodurch die Richtigkeit unseres Schmelzpunkts bestätigt wurde. Die Synthese gelang aber nach dem Verfahren der Genannten nicht. Wie der eine von uns (K.) schon festgestellt hat⁸⁾, scheint es schwierig zu sein, bei Brenzcatechin- bzw. Guajacol-Derivaten nach dem gewöhnlichen Reimer-Tiemann- bzw. Gattermann-Adam-schen Verfahren in *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe eine Aldehydgruppe einzuführen. 5-Allyl-vanillin⁹⁾ (VIII) wurde mit Dimethylsulfat zum 3.4-Dimethoxy-5-allyl-benzaldehyd (IX) methyliert. Da dieser flüssig ist, wurde er zur Analyse mittels 1.3-Dimethyl-barbitursäure¹⁰⁾ in die krystallisierte 3.4-Dimethoxy-5-allyl-benzal-dimethylbarbitursäure übergeführt. Der

⁵⁾ C. G. Clemo u. J. M. MacDonald, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1294.

⁶⁾ Bei Ozonisierung des Iso-safrols bekamen K. Ono u. M. Imoto (Journ. chem. Soc. Japan **57**, 701 [1936]) außer Piperonal (Hauptprodukt) noch Protocatechualdehyd und Protocatechusäure als Nebenprodukte.

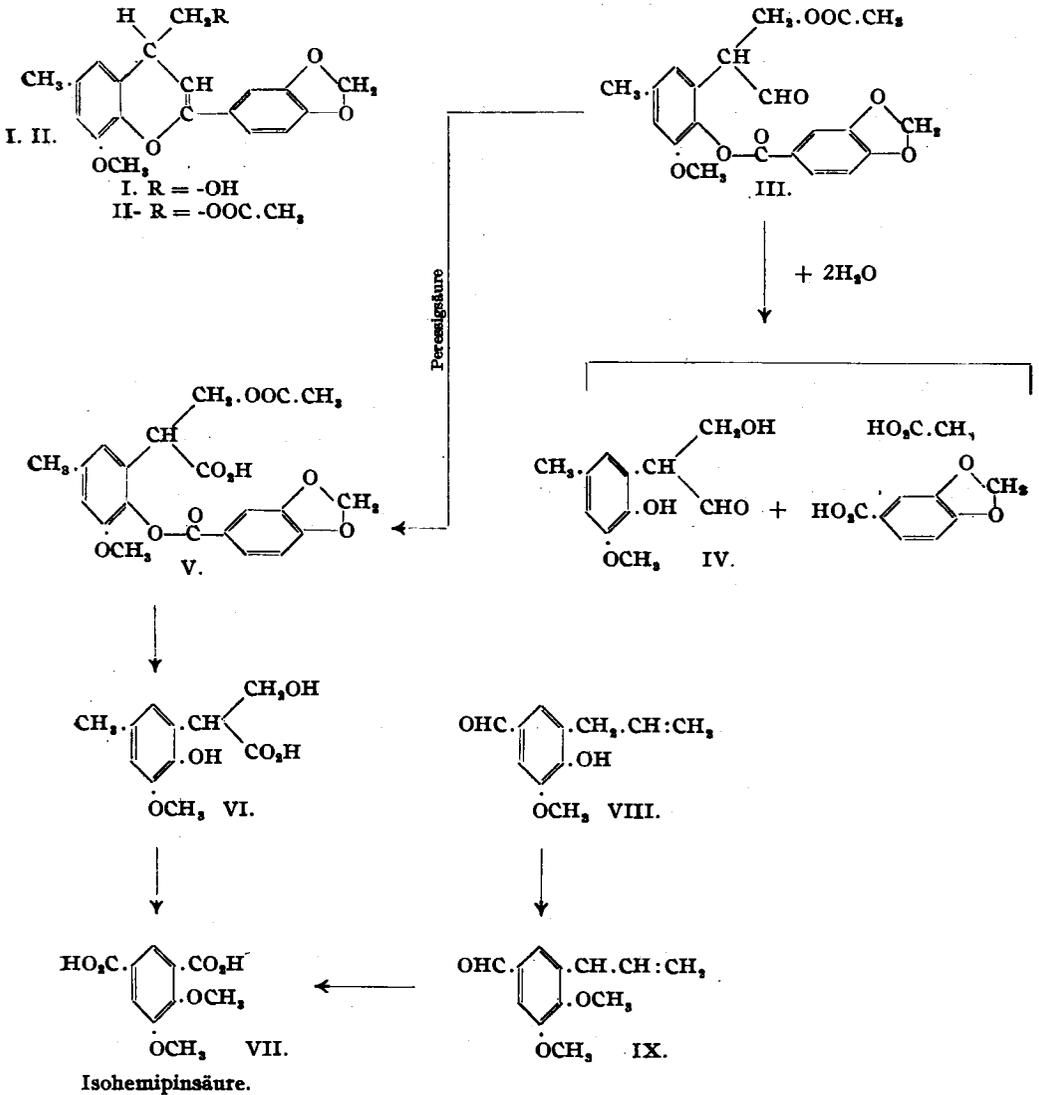
⁷⁾ Nach F. Tiemann und B. Mendelssohn, B. **10**, 398 [1877], schmilzt Iso-hemipinsäure bei 245–246°.

⁸⁾ S. Kawai, F. Yoshimura u. K. Ashino, B. **71**, 324 [1938].

⁹⁾ L. Claisen u. O. Eisleb, A. **401**, 116 [1913].

¹⁰⁾ S. Akabori, B. **66**, 141 [1933]. Bei dieser Gelegenheit möchten wir Hrn. Prof. Dr. Akabori für seine Freundlichkeit, mit der er uns das wertvolle Aldehyd-Reagens zur Verfügung gestellt hat, herzlich danken.

Aldehyd IX wurde wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser mittels der Benzolmethode¹¹⁾ oxydiert und so Isohemipinsäure in guter Ausbeute erhalten. Die synthetische Säure schmolz genau so wie die aus dem Naturprodukt gewonnene bei 248°.



Für die Konstitutionsermittlung der Verbindungen V und VI werden in der nächsten Mitteilung weitere Tatsachen gebracht werden. Unsere heutigen Versuchsergebnisse sprechen für die Formel I des Egonols.

¹¹⁾ s. I. Mitteil., 1. c.

Beschreibung der Versuche.

(bearbeitet von F. Yoshimura)

Acetyl-styraxinaldehyd (III).

2.5 g Acetylegonol (II) wurden in getrocknetem Essigester gelöst und unter Eiskühlung mit 1.2-proz. ozonisiertem Sauerstoff behandelt. Als die Lösung schwach grünlich geworden war, wurde die Ozonisierung unterbrochen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das sirupöse rohe Ozonid wurde mit Wasser unter Rückfluß gekocht und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde in einer Vorlage, die eine gesättigte wäßrige Dimedon-Lösung enthielt, gesammelt. Die in der Vorlage abgeschiedenen langen farblosen Säulen (Ausb. 80 mg, entspr. 4% d. Th., bei Annahme einer Vinylgruppe im Acetylegonol) wurden aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 189°. Die Analyse stimmt auf die Dimedon-Verbindung des Formaldehyds¹²⁾.

4.232 mg Sbst.: 10.859 mg CO₂, 3.019 mg H₂O.C₁₇H₂₄O₄. Ber. C 69.82, H 8.28. Gef. C 69.98, H 7.98.

Der mit Wasserdampf nicht übergegangene Anteil wurde mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde mit gefälltem Calciumcarbonat geschüttelt, um die sauren Verunreinigungen zu beseitigen, aber ohne Erfolg. Er lieferte beim Einengen farblose Tafeln, die zur Entfernung von Harzen 3-mal mit wenig eiskaltem Äther gewaschen wurden. Die so erhaltenen Krystalle (roher Aldehyd III) schmolzen bei 88° trüb, wurden aber bei 97—98° klar. Ausb. 1.66 g (61% d. Th.). Da das Umkrystallisieren allein von großem Substanzverlust begleitet war, digerierten wir den rohen Aldehyd mit kaltem verd. Alkali oder Ammoniak-Wasser; die darin unlöslichen Kryställchen wurden ohne weiteres abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Sie ergaben, aus Alkohol umkrystallisiert, schöne gelbliche kurze Säulen vom Schmp. 97—98°.

4.423, 3.869, 3.365 mg Sbst.: 10.146, 8.859, 7.723 mg CO₂, 2.041, 1.860, 1.588 mg H₂O.C₂₁H₂₀O₈ (III). Ber. C 62.97, H 5.04.

Gef. ,, 62.56, 62.63, 62.59, ,, 5.16, 5.39, 5.16.

Dieser Aldehyd zeigte zwar Fuchsinschwefligsäure-Reaktion, aber nicht die Legal-Reaktion. Er entfärbte Fehlingsche Lösung in der Kälte. Die entfärbte Lösung schlug aber plötzlich nach Tiefgrün um, wenn sie auf dem Wasserbad erwärmt wurde (Komplexsalzbildung).

Phenylhydrazon des Acetyl-styraxinaldehyds (III).

Wenn die alkoholische Lösung des Aldehyds III mit Phenylhydrazin auf dem Wasserbad erwärmt wurde, entstand das entsprechende Monophenylhydrazon in fast quantitativer Ausbeute. Lange gelbliche Tafeln aus Alkohol. Schmp. 151° unter gelinder Zersetzung. Die Eisenchlorid-Reaktion blieb negativ.

4.144*, 4.056*, 3.895* mg Sbst.: 10.076, 9.864, 9.468 mg CO₂, 2.012, 2.017, 1.907 mg H₂O. — 6.45, 7.17 mg Sbst.: 0.325, 0.361 ccm N (24°, 762.2 mm) (24°, 761.2 mm).C₂₇H₂₆O₇N₂. Ber. C 66.09, H 5.35, N 5.72.

Gef. ,, 66.31, 66.33, 66.30, ,, 5.43, 5.56, 5.48, ,, 5.69, 5.68.

¹²⁾ Nach D. Vorländer (A. 294, 316 [1897]) schmilzt es bei 189°.

*) Alle hier und weiter unten mit Stern versehenen Analysen wurden von Hrn. Noboru Sugiyama ausgeführt.

Hydrolyse des Acetyl-styraxinaldehyds (III).

0.4 g des Aldehyds III wurden mit 10 ccm 2-n. Natronlauge gemischt und auf dem Wasserbad 1 Stde. auf etwa 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei sich sofort Piperonylsäure (0.17 g, 92% d. Th.) abschied. Das von der Piperonylsäure befreite Filtrat wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung getrocknet und eingeeengt. Die so erhaltene schwach gelbe dicke Flüssigkeit, welche mit Eisenchlorid grüne Farbreaktion gab und zweifellos den erwarteten Styraxinol-aldehyd (IV) darstellte, zeigte keine Neigung zur Krystallisation. Darum wurde das Produkt ohne weiteres mit 0.16 g alkohol. Phenylhydrazin 1 Stde. erwärmt. Die sich nach dem Erkalten bildenden Krystalle wurden aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe viereckige Tafeln. Schmp. 153° (unt. schwacher Zers.); Ausb. 0.16 g (48% d. Th.).

3.741 mg Sbst.: 9.370 mg CO₂, 2.131 mg H₂O. — 5.05 mg Sbst.: 0.398 ccm¹⁵ N (13.5°/761 mm).

C₁₇H₂₀O₃N₂ (Phenylhydrazon von IV). Ber. C 67.96, H 6.72, N 9.33.
Gef. „ 68.31, „ 6.37, „ 9.21.

Die blaue Farbe von alkoholischer Cupriacetat-Lösung wurde beim Zusatz dieses Phenylhydrazons gelb, und bald darauf bildeten sich gelbe lange Säulen (inneres Komplexsalz?). Das Phenylhydrazon des Aldehyds III dagegen gab mit Cupriacetat keine Farbenreaktion. Die Hydrolyse des Aldehyds III zu demselben Styraxinol-aldehyd (IV) konnte auch durch Kochen mit alkohol. Salzsäure bewirkt werden.

Acetyl-styraxinsäure (V).

0.17 g Acetyl-styraxinaldehyd (III) wurden in 2 ccm Alkohol gelöst und unter Zusatz von 0.1 ccm 62-proz. Peressigsäure 30 Min. im Wasserbad auf 60—70° erwärmt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Krystalle wurden mit Ammoniakwasser gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde sofort angesäuert und die dabei abgeschiedenen, bei 154—156° schmelzenden Krystalle aus Eisessig umkrystallisiert. Die so gereinigte Säure vom Schmp. 163°, welche, wie in der IV. Mitteilung näher mitgeteilt wird, Mischkrystalle der Säure V. und einer anderen Substanz darstellt, wurde nochmals in Eisessig gelöst und mit überschüss. Peressigsäure 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schied sich eine bei 168° schmelzende Säure ab. Ausb. 10 mg., farblose Tafeln. Die Acetylstyraxinsäure vom Schmp. 168°, welche (s. IV. Mitteilung) durch oxydativen Abbau des Acetylegonols mittels Wasserstoffperoxyds erhalten worden war, zeigte im Gemisch mit der jetzt erhaltenen Säure keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Isohemipinsäure (VII).

0.41 g der bei 171° schmelzenden Styraxinolsäure (VI) wurden in Methanol mit Dimethylsulfat und Kalilauge 2-mal methyliert; die Methylierung war aber immer noch unvollständig. Die gesamte Menge wurde dann in absol. Äther gelöst und mit Diazomethan methyliert. Nach dem Abtreiben des Äthers blieb eine schwach gelbe Flüssigkeit, die mit 2-n. Natronlauge erwärmt wurde, um den entstandenen Methylester zu verseifen. Nach dem Erkalten wurde die alkalische Lösung angesäuert und schließlich in Äther aufgenommen. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhaltene schwach gelbe Sirup (0.31 g), der als unreiner Methyläther der Styraxinolsäure (VI) zu betrachten ist, wurde ohne weitere Reinigung in 10 ccm

2-n. Natronlauge aufgenommen und der Lösung eine Hypobromit-Lösung (0.8 ccm Brom, 21 ccm 2-n. NaOH) zugefügt. Nach 1-stdg. Stehenlassen wurde 1 Stde. auf dem Wasserbad (90°) erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in die Lösung Schwefeldioxyd eingeleitet, wobei sich schöne farblose Kryställchen abschieden, welche zuerst aus Eisessig, dann aus Methanol umkrystallisiert wurden. Farblose feine Säulchen. Ausb. 60 mg. Schmp. 248°.

3.917 mg Sbst.*: 7.628 mg CO₂, 1.579 mg H₂O.

C₁₀H₁₀O₆ (VII). Ber. C 53.08, H 4.46. Gef. C 53.11, H 4.51.

Synthese der Isohemipinsäure.

10 g 5-Allyl-vanillin (VIII)⁹⁾ (Schmp. 86.5—87°) wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mittels 50 g Dimethylsulfats und Kalilauge (KOH 60 g, H₂O 128 ccm) in bekannter Weise 8 Stdn. methyliert. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde der größte Teil des Methanols unter vermindertem Druck abgedampft und Wasser zugefügt. Das hierbei abgeschiedene Öl wurde in Petroläther aufgenommen, mit methylalkohol. Kali¹³⁾ und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Abtreiben des Lösungsmittels wurde der zurückgebliebene Anteil im Vak. destilliert, wobei der 3,4-Dimethoxy-5-allyl-benzaldehyd (IX) als farbloses Öl überging. Sdp. 173—175°/24 mm, Ausb. 8 g (75% d. Th.). Er zeigte mit Eisenchlorid keine Farbreaktion.

3,4-Dimethoxy-5-allyl-benzal-dimethylbarbitursäure: 25 mg des Öls IX und 20 mg 1,3-Dimethyl-barbitursäure wurden in 30 ccm 80-proz. Äthanol gelöst, die so entstehende gelbe Lösung auf dem Wasserbad gekocht und dann etwas eingengt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kryställchen wurden abgesaugt und aus verd. Äthanol umkrystallisiert. Feine, lange gelbe Säulen. Schmp. 110°, Ausb. 30 mg (75% d. Th.).

5.44 mg Sbst.: 0.401 ccm N (29°, 758.7 mm).

C₁₆H₂₀O₆N₂. Ber. N 8.14. Gef. N 8.15.

Das Öl IX wurde dann wie folgt unter Anwendung der „Benzol-Methode“²⁾ oxydiert. 2 g des Öls IX wurden in 37 ccm Benzol gelöst, darauf 200 ccm Wasser zugefügt und unter Anwendung eines Rückflußkühlers und Quecksilberabschlusses und stetigem Rühren auf einem Wasserbad von etwa 90° erhitzt. Dem Gemisch wurde nun 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung tropfenweise zugefügt; im ganzen waren 13½ Stdn. und 400 ccm Permanganatlösung bis zur Vollendung des Oxydation erforderlich. Das Filtrat von Mangandioxydhydrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt, eingengt und einmal ausgeäthert. Die wäßrige Schicht wurde nochmals eingengt und mit Salzsäure angesäuert. Die entstandenen Krystalle wurden aus Methanol umkrystallisiert. Farblose, feine Säulen. Schmp. 248°. Ausb. 1.01 g (46% d. Th.). Die aus dem Naturprodukt erhaltene Isohemipinsäure (Schmp. 248°) zeigte keine Schmelzpunktsdepression im Gemisch mit synthetischer.

Zum Schluß möchten wir Hrn. Prof. Dr. Rikō Majima für seine vielseitige Unterstützung und Hrn. Matasaku Shiobara, Direktor der Sankyō Fabrik, Tokio, für die kostenlose Ausführung der Ätherextraktion der Egonoki-Früchte unseren herzlichsten Dank aussprechen. Dem Unterrichtsministerium (Monbusyō) sind wir auch für die Gewährung eines Stipendiums zu großem Dank verpflichtet.

¹³⁾ L. Claisen, A. 418, 96 [1916].