

203. Über die Methyläther des 4-Methyl-5, 7-dioxyumarins.

(Eine Bemerkung zur Konstitution des Eugenins)

von H. Schmid.

(31. VII. 47.)

Vor kürzerer Zeit berichtete *Th. M. Meijer*¹⁾ über die Isolierung von Eugenin, einem krystallisierten Pflanzenstoff aus wild wachsenden Gewürznelken (*Eugenia caryophyllata* Thunbg.), die aus verschiedenen Gegenden der Molukken stammten. Eugenin schmilzt bei 119–120°, gibt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine violette Farbreaktion und besitzt die Summenformel $C_{11}H_{10}O_4$. Das Eugenin-acetat $C_{11}H_9O_3 \cdot OCOCH_3$ zeigt einen Schmelzpunkt von 150–151°. Auf Grund verschiedener Abbaureaktionen schlug der gleiche Verfasser für Eugenin die Konstitution des 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarins (I) vor.

Im Bestreben, die Struktur dieses neuen Naturstoffes sicherzustellen, haben wir jetzt die Synthese der Verbindung I ausgeführt.

Phloroglucin-monomethyläther liess sich nach der *Pechmann*-schen Reaktion mit Acetessigester bei der Gegenwart von sirupöser Phosphorsäure²⁾ zu einem Gemisch der beiden Isomeren 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin (I) und 4-Methyl-5-methoxy-7-oxycumarin (II) kondensieren. Durch Umkrystallisieren konnte aber keine Trennung erreicht werden. Aus dem durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erhältlichen Acetat-Gemenge liess sich durch Umlösen nur eine der beiden Verbindungen, das A-Acetat vom Smp. 192–193°, in geringer Ausbeute rein abtrennen. Wir haben deshalb das Acetat-Gemenge in Chloroform-Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen des Durchlaufs konnte die eine Verbindung A als Acetat vom Smp. 192–193° rein gewonnen werden. Das entacetylierte Cumarin A schmolz bei 251–252° und zeigte in wässrig-alkoholischer Lösung keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

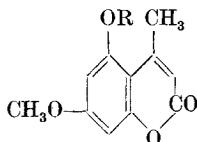
Bei der isomeren Verbindung B trat in der Säule Abspaltung des Essigsäurerestes ein. Sie konnte im wesentlichen erst auf Zusatz von Methanol aus der Säule eluiert werden. B besass den Smp. 252–253° und zeigte im Gemisch mit A eine starke Schmelzpunktsniedrigung. Auch diese Verbindung liess mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion erkennen. Das acetylierte B schmolz bei 136–137°. Bei der Einwirkung von Diazomethan ging B in das bei 173–174°³⁾

¹⁾ R. 65, 843 (1946).

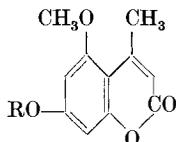
²⁾ *D. Chakravarti*, J. Indian chem. Soc. 12, 536 (1935) (C. 1936, I, 71).

³⁾ *F. W. Canter*, *F. H. Curd* und *A. Robertson* fanden den Smp. 171°; Soc. 1931, 1255.

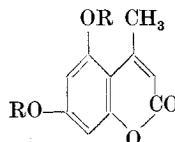
schmelzende 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin (4-Methyl-citropten) (VI) über, wodurch seine Cumarinnatur sichergestellt ist. Die letztere Verbindung liess sich in einfacher Weise durch Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf das 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin (V) oder aus Phloroglucin-dimethyläther, Acetessigester und Phosphorsäure gewinnen.



I: R = H
II: R = COCH₃



III: R = H
IV: R = COCH₃



V: R = H
VI: R = CH₃

Es stellt sich nun die Frage, welche der beiden Formeln I oder III der Verbindung A bzw. B zuzuordnen ist. Eine solche Zuweisung ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Grund der noch folgenden Beobachtungen möglich.

Es besteht in der Reihe der Polyoxy-cumarine die gut bekannte Tatsache, dass von den am Benzolkern haftenden phenolischen Hydroxylgruppen die am C-Atom 7 stehende eine bevorzugte Reaktionsfähigkeit aufweist¹). Wir haben nun bei der Einwirkung eines geringen Überschusses von Diazomethan auf V nur eine Monomethoxy-Verbindung isolieren können, der aus dem oben erwähnten Grund die Konstitution (I) zukommen wird. Dieser Monomethyläther, sowie sein Acetat, waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit der Verbindung A bzw. dem A-Acetat. Deshalb wird dem Stoff A die Konstitution (I) und B die Formel (III) zuzuschreiben sein.

Ferner spricht auch die bei der Chromatographie des isomeren Acetatgemenges von II und IV erwähnte Beobachtung in diesem Sinn. Eine Verseifung des Acetatrestes an dem schwach basischen Aluminiumoxyd ist nur bei der Verbindung IV (B-Acetat) mit freistehender 7-ständiger Acetoxygruppe, nicht aber beim Isomeren II (A-Acetat) zu erwarten, wo durch peri-Stellung zur am C-Atom 4 stehenden Methylgruppe sterische Hinderung besteht.

	I	III	Eugenin
Schmelzpunkt	251—252°	252—253°	119—120°
Schmelzpunkt des Acetates	192—193°	136—137°	150—151°
Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	keine	keine	violett

In der vorstehenden Tabelle sind die wichtigsten Eigenschaften von I und III im Vergleich mit denjenigen des Eugenins zusammen-

¹) Vgl. z. B. K. W. Merz und W. Hagemann, Arch. Pharm. **282**, 79 (1944).

gefasst. Wie man erkennt, besteht weder mit I noch mit III die geringste Übereinstimmung, so dass die für das Eugenin vorgeschlagene Formel (I) — und auch (III) — nicht richtig sein kann.

Aus einem ähnlichen Pflanzenmaterial konnte *Th. M. Meijer*¹⁾ noch einen zweiten Inhaltstoff, das Eugenon vom Smp. 99—100° isolieren, für das die Konstitution des 2,6-Dimethoxy-4-oxy-acetophenons in Vorschlag gebracht wurde. Der Naturstoff zeigt mit Eisen(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine weinrote Farbreaktion. Eine Verbindung der angegebenen Struktur wurde aber bereits 1931 von *F. W. Canter*, *F. H. Curd* und *A. Robertson*²⁾ synthetisch hergestellt. Für das synthetische Produkt wird ein Schmelzpunkt von 185,5° und das Fehlen einer Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid angegeben. Auch hier besteht somit eine grosse Unstimmigkeit, die durch weitere Versuche abgeklärt werden muss.

Experimenteller Teil.

4-Methyl-5,7-dimethoxycumarin (VI).

a) Eine Mischung von 7,85 g Phloroglucin-dimethyläther, 4,2 cm³ Acetessigeste und 15,2 cm³ sirupöser Phosphorsäure (D = 1,7) liess man verschlossen 24 Stunden bei 20° stehen. Man goss hierauf auf Eiswasser, liess eine Stunde bei 0° stehen und saugte das schon recht reine 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin ab. Ausbeute 7,0 g. Durch Umlösen aus Alkohol erhielt man den reinen Stoff in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 173—174°. *A. Robertson* und Mitarbeiter fanden den Smp. 171°³⁾.

b) Eine Lösung von 1,5 g reinem 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin in 7 cm³ absolutem Methanol liess man mit einem grossen Überschuss von ätherischer Diazomethanlösung 12 Stunden bei 5° stehen. Das unverbrauchte Diazomethan wurde mit einigen Tropfen Essigsäure zerstört und die Lösung mit einer 0,5-proz. wässrigen Kalilauge ausgeschüttelt. In die Lauge gingen nur 44 mg Substanz. Die mit Wasser ausgeschüttelte Ätherlösung ergab nach dem Abdampfen einen krystallinen Rückstand, der bei 150—170° (Luftbad) und 0,02 mm sublimiert wurde. Die Ausbeute an 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin betrug 1,23 g. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und nochmaliger Hochvakuumsublimation bei 173—174°. Im Gemisch mit dem nach a) bereiteten Stoff trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf.

C ₁₂ H ₁₂ O ₄	Ber. C 65,43	H 5,50%
(220,10)	Gef. „ 65,73	„ 5,56%

Monomethyläther aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin und Diazomethan.

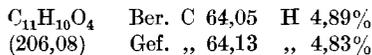
Man löste 2,5 g 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin in 12 cm³ heissem Methanol, kühlte rasch ab und versetzte anschliessend langsam mit etwa 1,5 Mol einer ätherischen Diazomethanlösung. Nach dem Stehen über Nacht wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wiederholt mit Äther ausgekocht. Der ätherischen Lösung wurde etwas Methanol zugesetzt, zuerst mit wenig Wasser und dann solange mit einer 0,5-proz. wässrigen Kalilauge ausgeschüttelt, bis eine Probe des Laugenauszuges beim Ansäuern nur noch eine schwache Trübung zeigte. Die vereinigten Alkaliauszüge säuerte man an, liess eine Stunde stehen und saugte das ausgeschiedene Produkt ab. Durch Umlösen aus Methanol und zweimalige Hochvakuumsublimation (0,02 mm und 180—190° Bad-

¹⁾ R. 65, 843 (1946).

²⁾ Soc. 1931, 1245.

³⁾ *F. W. Canter*, *F. H. Curd* und *A. Robertson*, Soc. 1931, 1255.

temperatur) erhielt man ca. 200 mg des Monoäthers vom Smp. 249–250°. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das 4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin (I).



Das Acetat (4-Methyl-5-acetoxy-7-methoxy-cumarin) erhielt man durch zwei-stündiges Kochen von 44 mg Monoäther mit 1,5 cm³ Essigsäure-anhydrid. Nach dem Entfernen des überschüssigen Anhydrids im Vakuum wurde mit Eiswasser verrieben und nach einer Stunde abgesaugt (52 mg). Der Schmelzpunkt lag nach dem zweimaligen Umlösen aus Benzol bei 191°.

4-Methyl-5-oxy-7-methoxy-cumarin und 4-Methyl-5-methoxy-7-oxy-cumarin.

5,6 g Phloroglucin-monomethyläther und 3,5 cm³ Acetessigester wurden mit 13,2 cm³ Phosphorsäure (D = 1,7) in einem geschlossenen Gefäß 14 Stunden bei 20° aufbewahrt. Hierauf versetzte man mit viel Eiswasser, liess eine Stunde bei 0° stehen, saugte ab und wusch sorgfältig mit Eiswasser nach (Ausbeute 6,2 g). Nach dem Umkrystallisieren aus Methanol erhielt man insgesamt 4,9 g eines krystallisierten Produktes, das aber, wie aus dem unscharfen Smp. von 215–230° hervorging, ein Gemisch der beiden Oxy-methoxy-4-methyl-cumarine darstellte.

9 g eines solchen Gemisches wurden in üblicher Weise mit 135 cm³ Essigsäure-anhydrid acetyliert. Das durch mehrmaliges Abdampfen mit Benzol getrocknete Acetatgemisch (11,0 g) wurde in 200 cm³ Benzol und 100 cm³ absolutem, alkoholfreiem Chloroform gelöst und an Aluminiumoxyd (*Brockmann*; 4,5 × 34 cm) adsorbiert.

Chromatogramm

Fraktion	Eluierungsmittel	cm ³	Eluat g	Smp.
1—3	Benzol: Chloroform = 2:1	300	sehr wenig	—
4	Benzol: Chloroform = 2:1	100	2,70	120—160°
5	Benzol: Chloroform = 2:1	100	1,50	140—165°
6	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,75	150—175°
7	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,4	160—180°
8	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,27	160—180°
9	Benzol: Chloroform = 2:1	100	0,12	160—175°
10—13	Benzol: Chloroform = 2:1	600	0,16	180—195°
14	Äther: Chloroform = 1:1	300	0,57	215—225°
15	Äther: Chloroform = 2:1	200	0,40	235—245°
16	Äther: Chloroform = 2:1	300	0,31	235—245°
17	Äther: Chloroform = 2:1	800	0,47	245—250°
18	Äther: Chloroform = 2:1	1100	0,12	sehr unscharf
19	Äther: Chloroform = 2:1 + 5% Methanol	650	0,22	240—245°
20	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	300	0,21	245—250°
21	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	400	0,15	245—250°
22	Äther: Chloroform = 2:1 + 10% Methanol	850	0,24	238—250°
23	Äther: Chloroform = 2:1 + 20% Methanol	500	0,25	240—250°
24	Äther: Chloroform = 2:1 + 20% Methanol	600	0,20	240—250°

Die Fraktionen 4—8 hat man einzeln aus Chloroform-Benzol umkrystallisiert. Die Spitzenfraktionen, die schon ziemlich scharf bei 188—190° schmolzen und untereinander keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten, wurden vereinigt und bis zum konstanten

Smp. 192–193° aus Chloroform-Benzol umgelöst. Die Ausbeute an A-Acetat betrug 2,1 g. Aus den Mutterlaugen der Fraktionen 4–8 konnten durch weiteres fraktioniertes Umlösen nurmehr unscharf zwischen 125–130° schmelzende Produkte erhalten werden.

$C_{13}H_{12}O_5$	Ber. C 62,88	H 4,88%
(248,10)	Gef. „ 63,05	„ 4,95%

Das A-Acetat zeigte mit dem Stoff, welcher durch Methylierung und Acetylierung aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin erhalten werden konnte, keine Schmelzpunktserniedrigung. Es kommt ihm daher sehr wahrscheinlich die Konstitution des 4-Methyl-5-acetoxy-7-methoxy-cumarins (II) zu.

Verseifung des A-Acetates.

150 mg des Acetates liess man mit 5 cm³ einer Lösung von 1 g Natrium in 50 cm³ absolutem Methanol 2 Stunden unter Wasserausschluss stehen. Nach dem Verdünnen mit Wasser dampfte man den Methylalkohol im Vakuum weg und säuerte mit 2-n. Salzsäure an. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt und wiederholt aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 251–252°. Im Gemisch mit dem Monomethyläther aus 4-Methyl-5,7-dioxy-cumarin konnte keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet werden. Mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung tritt keine Farbreaktion auf.

Isolierung der Verbindung B.

Die Fraktionen 17–24 wurden, wie in der Tabelle angeführt, einzeln aus Methanol umkrystallisiert. Man vereinigte die zwischen 248–251° schmelzenden Spitzenfraktionen (1,66 g) und löste noch zweimal aus Methanol um (1,41 g). Nach Sublimation bei 180–190° (Luftbad) und 0,02 mm lag der Schmelzpunkt der Verbindung B bei 252–253°. Im Gemisch mit der bei 251–252° schmelzenden Verbindung A trat deutliche Schmelzpunktserniedrigung ein (220–230°). Die Substanz zeigt mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung keine Farbreaktion. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das 4-Methyl-5-methoxy-7-oxy-cumarin (III).

$C_{11}H_{10}O_4$	Ber. C 64,05	H 4,89	OCH ₃ 15,06%
(206,08)	Gef. „ 64,16	„ 5,17	„ 14,57%

Methylierung von B.

100 mg B in 10 cm³ Methanol liess man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 24 Stunden bei 4° stehen. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rückstand wurde bei 155° (Luftbad) und 0,01 mm sublimiert und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt der farblosen Nadeln 172°. Im Gemisch mit 4-Methyl-5,7-dimethoxy-cumarin trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

Acetat von B.

100 mg B wurden mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid in üblicher Weise acetyliert. Das 4-Methyl-5-methoxy-7-acetoxy-cumarin schmolz nach öfterem Umlösen aus Benzol bei 136–137°. Es stellt wie das A-Acetat schöne seidenglänzende Nadelchen dar.

$C_{13}H_{12}O_5$	Ber. C 62,88	H 4,88%
(248,10)	Gef. „ 63,05	„ 5,14%

Zürich, Chem. Institut der Universität.