

Derivate des Methylendioxybenzols, 6. Mitt.:*

Über die Gewinnung und elektrophile Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters und seiner Derivate

Von

F. Dallacker, F. Gohlke und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

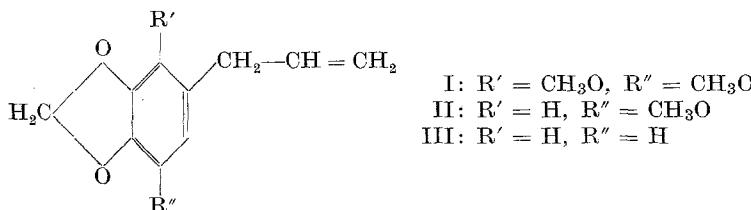
Aus dem Petersiliensamenöl isolierten wir Apiol, Myristicin und Safrrol. Durch Ozonisierung wurden die entsprechenden Aldehyde dargestellt, die zur Säure weiteroxydiert und als Ester getrennt werden konnten. Außerdem beschreiben wir die Bildung von Brom-, Nitro- und Aminoderivaten des Myristicinsäuremethylesters.

Als Ausgangsverbindung zur Darstellung der Derivate des Myristicins wählten wir das Petersiliensamenöl, das wegen seiner physiologischen Wirkungen des öfteren Gegenstand eingehender Untersuchungen¹ war.

* 1. Mitt.: F. Dallacker, Ann. Chem. **633**, 14 (1960); 2. Mitt.: F. Dallacker, ebenda **633**, 23 (1960); 3.—5. Mitt.: F. Dallacker, K. W. Glombitza und M. Lipp, ebenda, im Druck.

¹ J. Chevalier, Bull. Sci. Pharm. **17**, 128; Chem. Zbl. **1910** I, 1799. L. Lutz, C. r. acad. sci. Paris **189**, 62 (1929). W. Sigmund, Biochem. Z. **146**, 389 (1924). A. A. Christomanos, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **123**, 252. N. Candela, Rev. ital. ginecol. **12**, No. 6 (1931); Chem. Abstr. **27**, 137 (1933). F. Mercier und L. Vignoli, C. r. Sé. soc. biol. filiales **118**, 170 (1935); Chem. Abstr. **29**, 3034 (1935). P. Patoir, G. Patoir u. a., ebenda **120**, 192 (1935); Chem. Abstr. **30**, 761 (1936). R. Marri, Boll. soc. ital. biol. sper. **14**, 291 (1939); Chem. Abstr. **33**, 7893 (1939). P. Gavaudan und N. Gavaudan, C. r. soc. biol. filiales **131**, 998 (1939); Chem. Abstr. **33**, 8686 (1939); C. r. acad. sci. Paris **210**, 576 (1940). A. Lespagnol und R. Merville, Bull. sci. pharmacol. **48**, 280 (1941); Chem. Abstr. **36**, 1388 (1942). P. F. Fávero, H. V. de Varvalho und E. Novah, Anais faculdade med. univ. S. Paulo **16**, 499 (1940); Chem. Abstr. **37**, 6338 (1943). N. A. Brown, Phytopathology **32**, 25 (1942); Chem. Abstr. **36**, 2887 (1942). R. Marri, Arch. ital. sci. farmacol. **8**, 242 (1939); Chem. Zbl. **1944** I, 562. Engl. Pat. 660 131; Chem. Zbl. **1952**, 7562. G. di Maggio, Fitoterapia **23**, 307 (1952); Chem. Zbl. **1954**, 7913. Amer. Pat. 2 664 381; Chem. Abstr. **48**, 4186h (1954). B. Wesley-Hadzija und P. Bohing, Ann. pharm. franç. **14**, 283 (1956); Chem. Abstr. **50**, 17217i (1956).

Schon im Jahre 1876 beschrieb *E. von Gerichten*² eine Zerlegung des Petersiliensamenöls durch Destillation. *G. Ciamician* und *P. Silber*³ haben dann Vorkommen und Konstitution des Apiols (I) und des Myristicins (II) im Petersiliensamenöl bewiesen. *H. Thoms*⁴, der verschiedene Petersiliensamenöle untersuchte, unterschied schließlich französisches (hoher Myristicin gehalt) und deutsches Petersiliensamenöl (hoher Apiolgehalt). Neben Fett und Terpenverbindungen⁵ fand er als weiteren ätherischen Bestandteil des Oleum Petroselini das 1-Allyl-2,3,4,5-tetramethoxy-benzol. Im Verlaufe unserer Arbeiten konnten wir das Vorhandensein von Safrol (III) im Petersiliensamenöl nachweisen.



Zum Nachweis des Apiols (I) und des Myristicins (II) im Petersiliensamenöl fand man eine Reihe von qualitativen Nachweismethoden⁶ und ein Verfahren⁷, das auf der Bromierung der Allylbenzolabkömmlinge beruht und eine Aussage über den ungefähren Gehalt an vorgenannten Stoffen erlaubt. Da Ozonisierungen des Isoapiols (Ib) und des Isomyristicins (IIb) unter Bildung der entsprechenden Aldehyde in hohen Ausbeuten durchführbar sind, arbeiteten wir ein Verfahren aus, das zur

² *E. von Gerichten*, Ber. dtsch. chem. Ges. **9**, 1477 (1876).

³ *G. Ciamician* und *P. Silber*, ebenda **21**, 913, 1621, 2129 (1888); **22**, 119, 24, 81 (1889); **23**, 2283 (1890); **24**, 2608 (1891).

⁴ *H. Thoms*, ebenda **36**, 1714, 3446, 3451 (1903); **41**, 2753 (1908).

⁵ *C. Wehmer*, „Die Pflanzenstoffe“, 2. Aufl., 1931, Bd. 2, S. 875. *T. P. Hilditch* und *E. E. Jones*, J. Soc. Chem. Ind. **46**, T 174 (1927); Chem. Zbl. **1927** II, 239. *J. van Loon*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **46**, 492 (1927).

⁶ *A. Jorissen*, J. Pharm. Liège **7**, Okt. (1900); Chem. Zbl. **1901** I, 135. *J. A. Labat*, Bull. soc. chim. France **5**, 745; Chem. Abstr. **3**, 2854 (1909). *L. von Itallie* und *A. Harmsma*, Pharm. Weekbl. **66**, 645 (1929); Chem. Zbl. **1929** II, 1439. *J. King*, Analyst **54**, 567 (1929); Chem. Abstr. **24**, 40 (1930). *L. Vignoli*, Bull. Sci. pharmacol. **40**, 344 (1933); Chem. Zbl. **1933** II, 1728. *L. Rosenthaler*, Pharm. Zhalle Deutschld. **74**, 288 (1933); Chem. Zbl. **1933** II, 98. *J. A. Labat*, Bull. soc. chim. biol. **15**, 1344 (1933); Chem. Abstr. **28**, 2300 (1934). *A. Jonescu-Matiu* und *C. Popesco*, Bull. soc. chim. biol. **112**, 671 (1935); Chem. Zbl. **1935** II, 3543. *E. Eegriwe*, Z. analyt. Chem. **110**, 22 (1937). *A. Lespagnol* und *R. Merville*, C. r. Séances soc. biol. filiales **135**, 1366 (1941); Chem. Abstr. **39**, 5269 (1945). *R. Castagnou* und *R. Quilichini*, Bull. Soc. pharm. Bordeaux **90**, 118 (1952); Chem. Abstr. **46**, 9018e (1952); Bull. Soc. pharm. Marseille **1952**, 57; Chem. Abstr. **49**, 7809e (1955). *F. Feigl* und *L. Hainberger*, Mikrochim. Acta [Wien] **1955**, 806. *H. Roth* in: Methoden der Organ. Chem. (Houben-Weyl), 4. Aufl., 1953, Bd. 2, S. 420. *M. Karmazin*, Pharmazie **10**, 57 (1955); Chem. Zbl. **1956**, 3375.

⁷ *H. Windisch*, Mercks Jber. **57**, 56 (1934).

Bestimmung von Apiol und Myristicin der Bromierungsmethode überlegen ist.

A. Derivate des Myristicins

Die im Petersiliensamenöl vorhandenen Allylbenzole Apiol, Myristicin und Safrol, wurden durch Behandlung mit starker äthanol. KOH⁸ (an Stelle von metallischem Na⁹) in die entsprechenden Isoverbindungen übergeführt. Die Gewinnung des reinen Isoapiols (Ib) und Isomyristicins (II b) ließ sich durch Destillation des rohen und isomerisierten Petersiliensamenöls verwirklichen.

Während die Oxydation des Isomyristicins (II b) zum Aldehyd oder zur Säure bei kleinen Ansätzen mit KMnO₄ oder K₂Cr₂O₇⁹,¹⁰ bzw. beim Isoapiol (Ib) auch mit Äthylnitrit¹¹ nur in mittlerer Ausbeute erfolgte, versagte die Permanganatoxydation bei großen Ansätzen fast vollständig. Dagegen erwies sich die Ozonisierung des Isomyristicins, die zwar in der Literatur erwähnt¹² jedoch nicht näher beschrieben wurde¹³, als ausgezeichnetes Mittel zur Darstellung auch größerer Mengen Myristicinaldehyd (II c). Die Ozonisierungsmethode hat neben ihrer bequemen Aufarbeitung den Vorteil, daß auch unreines Isomyristicin zum Aldehyd verarbeitet werden kann, während eine Berechnung der notwendigen Mengen KMnO₄ in Gegenwart anderer oxydabler Stoffe nur schwer möglich ist. — Entgegen einem Patent von A. Rieche¹⁴ konnte eine direkte Oxydation von Isomyristicin zur Säure durch Ozonisierung bei erhöhter Temperatur (90°) nicht nachgewiesen werden.

Die Darstellung der Myristicinsäure (II d) aus dem Aldehyd II c ließ sich weder mit Perhydrol¹⁵ in alkal. Medium noch mit Perhydrol/Butanol unter der Katalyse von V₂O₅¹⁶, sondern nur mit KMnO₄ in Aceton/Wasser in guter Ausbeute verwirklichen. Die bei der Ozonisierung als Neben-

⁸ A. H. Salway, J. Chem. Soc. [London] **95**, 1208 (1909).

⁹ G. Mammola, V. Paolini und L. Balbiani, Gazz. chim. ital. **36** I, 286 (1906).

¹⁰ J. Ginsberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 323 (1890). F. W. Semmler, ebenda **24**, 3822 (1891).

¹¹ R. Fabinyi und T. Szeki, ebenda **50**, 1335 (1917).

¹² Schimmel & Co. Bericht, Leipzig 1927, S. 25; Chem. Zbl. **1927** II, 1518. E. Späth, Mh. Chem. **44**, 103 (1923).

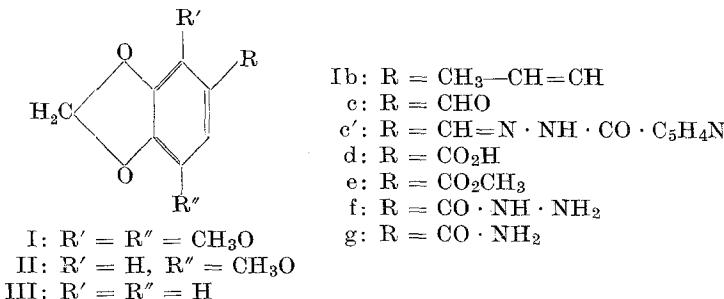
¹³ E. Briner, R. Patry und E. de Luserna, Helv. Chim. Acta **7**, 62 (1924). G. Hahn und O. Schales, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1486 (1934). O. Bayer in Methoden der Organ. Chem. (Houben-Weyl), 4. Aufl., 1954, Bd. 7/1, S. 345. P. S. Bailey, Chem. Reviews **58**, 925 (1958). A. Rieche, Angew. Chem. **70** 251 (1958).

¹⁴ A. Rieche, R. Meister und H. Sauthoff, Ann. Chem. **553**, 210 (1942); D. R. P. 565 158.

¹⁵ F. Dallacker, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

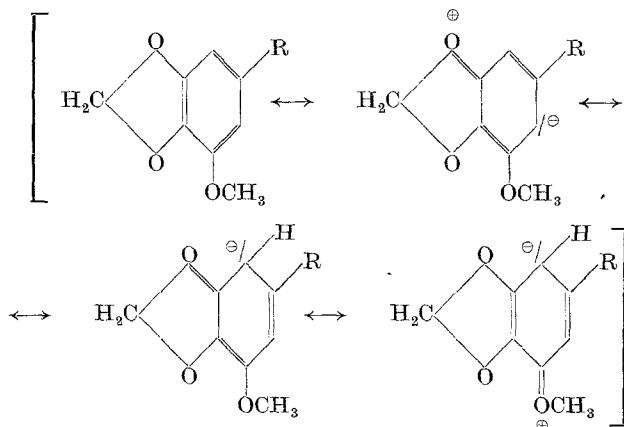
¹⁶ K. E. Hamlin und A. W. Weston, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2210 (1949). N. A. Milas, ebenda **59**, 2342 (1937).

produkte anfallenden Aldehyde, Piperonal (IIIe) und Apioaldehyd (Ic), konnten mit Perhydrol in die entsprechenden Säuren IIId und Id übergeführt werden¹⁷. Auch die Veresterung dieser drei Säuren verlief glatt, so erhielten wir den Myristicinsäuremethylester, indem wir eine Dioxanlösung der Säure zu einer Lösung von Diazomethan in Cyclohexan tropfen ließen. Durch Umsetzung des Myristicinsäuremethylesters (IIe) mit 100proz. Hydrazinhydrat wurde das Hydrazid (IIf) und durch Behandlung mit *Raney-Ni*¹⁸ das Säureamid (IIg) hergestellt, das in seinen Eigenschaften mit dem von *A. H. Salway*¹⁸ aus dem Säurechlorid und Ammoniak gewonnenen identisch war. Das folgende Schema zeigt die Formeln der dargestellten Verbindungen:



B. Elektrophile Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters

Die Substitutionen des Myristicinsäuremethylesters werden bestimmt durch das Vorliegen eines Resonanzhybrides, dessen wichtigste Grenzformen hier angeführt seien:

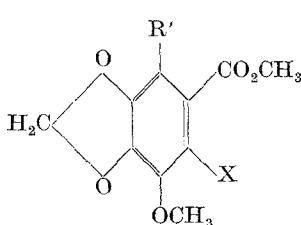


¹⁷ A. Dobrowsky, Mh. Chem. **86**, 325 (1955).

¹⁸ A. H. Salway, J. Chem. Soc. [London] **95**, 1155 (1909).

Während sich unter der Einwirkung eines Überschusses Brom in Eisessig ohne Abspaltung von Substituenten der 2,6-Dibromester^{7, 10, 20, 21} IIh bildete, führte die Behandlung des Myristicinsäuremethylesters mit 1 Mol Brom in 55% Ausbeute zum 2-Bromester IIIi. Erst durch Reinigung der Bromierungsmutterlaugen über Aluminiumoxyd konnte auch der 6-Bromester IIj in 10% Ausbeute neben Spuren des Dibromierungsproduktes (IIh) erhalten werden. Es erfolgte also vorzugsweise Substitution durch Brom in 2-Stellung.

Die Nitrierung des Myristicinsäuremethylesters wurde nach einem schon von *A. H. Salway*²² beschriebenem Verfahren mit HNO_3 ($d = 1,42$)



- | |
|--|
| IIIh: $R' = X = \text{Br}$
i: $R' = \text{Br}, X = \text{H}$
j: $R' = \text{H}, X = \text{Br}$
k: $R' = X = \text{NO}_2$
l: $R' = \text{NO}_2, X = \text{H}$
m: $R' = \text{H}, X = \text{NO}_2$
n: $R' = \text{Br}, X = \text{NO}_2$
o: $R' = \text{NO}_2, X = \text{Br}$
p: $R' = \text{NH}_2, X = \text{H}$
q: $R' = \text{H}, X = \text{NH}_2$
r: $R' = X = \text{NH}_2$ |
|--|

durchgeführt, wobei als Hauptprodukt 6-Nitromyristicinsäuremethylester (IIIm) entstand. Aus den salpetersauren Lösungen ließ sich noch eine Substanz isolieren, die sich als 2-Nitroester IIIl erwies. Ihre Ausbeute von etwa 1% scheint mit sinkender Nitrierungstemperatur (unter 0°) zu steigen. Nitrierte man jedoch den Ester IIe in Eisessig unter Verwendung einer Salpetersäure der Dichte 1,50, so wurden zwei Nitrogruppen eingeführt und wir erhielten den 2,6-Dinitroester IIk neben ca. 15% Oxalsäure. Auch der 2- und der 6-Bromester ließen sich mit $\text{HNO}_3/\text{Eisessig}$ in guten Ausbeuten zu IIo und IIo nitrieren.

Während die Reduktion der Nitroverbindungen IIIl und IIIm mit Wasserstoff und *Raney-Ni*¹⁹ zu den entsprechenden Aminoestern IIp und IIq führten, ließ sich der licht- und luftempfindliche 2,6-Diaminoester IIr nur durch Anwendung von Al-Amalgam in Äthanol in 50% Ausbeute

¹⁹ *F. Dallacker*, Ann. Chem. **633**, 14 (1960).

²⁰ *F. W. Semmler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1803 (1890).

²¹ *J. Ginsberg*, ebenda **21**, 2514 (1888).

²² *A. H. Salway*, J. Chem. Soc. [London] **99**, 266 (1911). *F. A. L. Anet*, *P. T. Gilham*, *P. Gow*, *G. K. Hughes* und *E. Ritchie*, Austral. J. sci. Res. Ser. A **5**, 412 (1952); Chem. Zbl. **1953**, 2128. *J. Blair* und *G. T. Newbold*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 1836.

aus dem Dinitroester IIk gewinnen. Die äther. Lösung des 2,6-Diamino-myristicinsäuremethylesters verursacht im UV-Licht eine starke Fluoreszenz.

Experimenteller Teil

Bestimmung von Myristicin und Apiol im Petersiliensamenöl

In einem 100 ccm-Kölbchen erhitzt man 500 mg Petersiliensamenöl mit 10 g festem KOH und 50 ccm Äthanol 15 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, spült den Kolbeninhalt mit Wasser in einen Scheidetrichter und schüttelt die wäßrige Lösung (120 ccm) dreimal mit je 40 ccm Äther aus (bei hohem Fettgehalt des Öls verwende man Petroläther). Hierauf wäscht man die vereinigten äther. Extrakte mit einer gesättigten NaCl-Lösung neutral, filtriert durch gechlüftetes Natriumsulfat unter Nachspülen mit trockenem Äther in einen 250 ccm-Kolben. Den Ätherrückstand trocknet man 1 Stde. bei 80° im Trockenschrank. Das getrocknete Unverseifbare (Unv.) spült man quantitativ mit 30 ccm Eisessig in eine Ozonisierungswaschflasche, versetzt mit 5 ccm Wasser und ozonisiert bei Raumtemp. Die Reaktion ist beendet, wenn Ozon im Gasstrom hinter der Reaktionslösung deutlich nachgewiesen werden kann (KJ-Papier). Aus der Eisessiglösung fällt man mit 200 g Eis den Aldehyd, saugt ihn auf einer 1 G 3-Glasfritte ab, wäscht mit etwas Wasser nach und trocknet im Vakuumexsiccator über P₂O₅. Im Filtrat befindet sich evtl. vorhandenes Piperonal. Berechnung als g Rohaldehyd/100 g Öl.

Zur Reinigung des Rohaldehydes löst man ihn in Bisulfitlösung, extrahiert diese mit Äther, trennt die Ätherschicht ab, vertreibt den Restäther aus der Bisulfitlauge durch Erhitzen, filtriert ab, verdünnt mit Wasser und fällt durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure den Aldehyd aus. Die Aldehyde scheiden sich in der Reihenfolge: Myristicin-, Apialaldehyd, Piperonal aus, letzteres als Öl nach längrem Durchleiten von Luft.

Einfluß der Lösungsmittel auf die Ozonisierung: Es wurden jeweils 3,0 g Isomyristicin, Schmp. 40,5°, angewandt.

a) In 40 ccm Eisessig unter Zusatz von 5 ccm Wasser 20 Min. ohne äußere Kühlung ozonisiert.

Rohaldehyd: Ausb. 82% d. Th.; Schmp. 131—132°.

b) Bedingungen wie unter a) beschrieben, jedoch wurde unter äußerer Eiskühlung des Reaktionsgefäßes ozonisiert.

Rohaldehyd: Ausb. 84,5% d. Th.; Schmp. 127—129°.

c) In 40 ccm trockenem Chloroform bei — 12°, das Chloroform auf dem Wasserbad abdestilliert, den Rückstand in 40 ccm Eisessig aufgenommen und wie bei a) beschrieben weiterverarbeitet.

Rohaldehyd: Ausb. 98% d. Th.; Schmp. 117—125°.

Destillation des Petersiliensamenöls

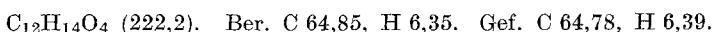
600 g Petersiliensamenöl (Fa. Riedel de Haën, Hamburg) wurden im Ölbad mit einem *Vigreux*-Aufsatz von 18 cm Länge unter verminderter Druck destilliert, die einzelnen Fraktionen getrennt isomerisiert und quantitativ zum Aldehyd aufgearbeitet.

Fraktion	Siedebereich °C	Druck Torr	Menge g	Un- verseifb. %	Aldehyd 10 g Univ.	Aldehyd ges. Frkt.	Rohaldehyd Schmp. °C
A	36—75	11	67,3	—	—	—	
B	75—135	10	152,0	91,3	1,44	19,9	
C	135—145	10	197,5	84,4	3,98	67,0	
D	145—151	10	155,2	84,4	3,47	45,4	
E	151—153	6	15,0	85,0	2,04	2,6	100
Rückstand			13,0	—	—	—	
			600,0			134,9	

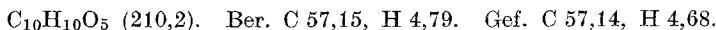
Zwecks Abtrennung der reinen Substanzen wurde das Petersiliensamenöl (1 kg) unter den gleichen Bedingungen fraktioniert:

Fraktion	Siedebereich °C	Druck Torr	Haupt- bestandteil	Menge g
A	45—100	16—17	Pinen	138,6
B	60—121	8—10	Safrol	112,0
C	105—123	5—6	Myristicin	255,0
D	117—131	4	Myristicin	394,5
			Rückstand	98,5
				998,6

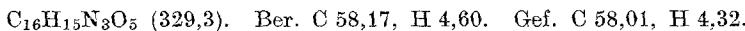
Isoapiol (Ib): Eine Fraktion der Petersiliensamenöl-Destillation mit dem Siedebereich 135—139° bei 8 Torr wird isomerisiert und das vom Lösungsmittel befreite Unverseifbare nochmals fraktioniert. In den letzten Anteilen der Destillation (141—145° bei 3,5 Torr) ist Isoapiol enthalten, das durch zweimaliges Ausfrieren aus Petrolätherlösungen bei — 15° abgeschieden werden kann. Durch Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 56,5°. Ausb.: 1% des eingesetzten Petersiliensamenöls.



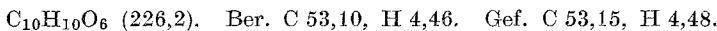
Apiolaldehyd (Ic): Wird gewonnen bei der Bisulfitreinigung des Myristicinaldehydes, s. dort; Schmp. 102,5°.



Isonicotinsäurehydrazon (Ic'): Äquimolare Mengen von Apiolaldehyd und Isonicotinsäurehydrazid werden getrennt in heißer 50proz. Essigsäure gelöst und diese Lösungen vereinigt. Bereits in der Siedehitze tritt Kristallisation ein. Farblose Kristalle werden in 90% Ausb. durch Umkristallisieren aus Methanol oder Eisessig erhalten; Schmp. 202,5°.

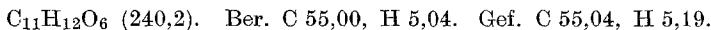


Apiolsäure (Id): 1 g Apiolaldehyd wird nach der Perhydrolmethode^{15, 17} zur Säure oxydiert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man in 60% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 175,5°.



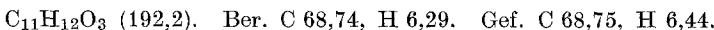
Apiolsäuremethylester (Ie): 900 mg Apiolsäure werden in ca. 90 ccm absol. Methanol mit 3 ccm konz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß er-

hitzt, das Methanol zur Hälfte abdestilliert und der Rückstand in ca. 200 ccm Wasser gegeben. Beim Stehen über Nacht fallen Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus 10proz. wäßrigem Isopropylalkohol als farblose Nadeln einen Schmp. von 78,5° aufweisen; Ausb. 96% d. Th.



Ein Nitrierungsprodukt des Esters Ie mit HNO_3 ($d = 1,45$) konnte nicht isoliert werden.

Isomyristicin (IIb): Die Fraktion D des Petersiliensamenöls, Siedebereich 117—131° bei 4 Torr, wird isomerisiert, das Unverseifbare in ca. 1 l Petroläther (35—70°) gelöst und 24 Stdn. bei — 15° stehen gelassen. Auf einer vorgekühlten Nutsche saugt man den Kristallbrei schnell ab und kristallisiert ebenso noch 2mal aus Petroläther um. Nochmalige Umkristallisation aus wäßrigem Methanol liefert farblose Blättchen vom Schmp. 42,5°.



Isosafrol (IIIb), *Piperonal* (IIIa), *Piperonylsäure* (IIIc) und *Piperonylsäuremethylester* (IIIe): Die Fraktion B (60—121° bei 8—10 Torr) des Petersiliensamenöls wird isomerisiert, ozonisiert und mit Bisulfitlauge gereinigt. Man erhält das Piperonal, Schmp. 34°, das sich nach der Perhydrolmethode¹⁷ unter Turbinieren zur Säure oxydieren lässt. IIIc zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Benzol einen Schmp. von 227,5°. Der Ester IIIe wird durch Behandlung der Säure mit einer äther. Diazomethanlösung erhalten¹⁵, Schmp. 52,5°.

Das Vorkommen von Safrol im Petersiliensamenöl wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Isomerisierung des nichtdestillierten Petersiliensamenöls

Unter Rühren wird eine Lösung von 200 g Petersiliensamen und 1,5 l 20proz. äthanol. KOH 20—30 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das noch heiße Reaktionsgemisch gießt man in die 4fache Menge Wasser, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen und dekantiert vorsichtig vom nicht filtrierbaren braunen Schlamm ab. Durch Schütteln des braunen Rückstandes mit Äther oder Petroläther entstehen drei Schichten: eine wäßrig-alkalische (a), eine Emulsion-Schleimstoffschicht (b) und eine klare braungefärbte äther. Schicht (c). (a) kann verworfen werden, (b) wird noch mehrmals mit Petroläther oder Äther extrahiert und mit (c) vereinigt. Die vereinigten Extrakte trocknet man über Na_2SO_4 und verteilt das Lösungsmittel durch Destillation unter verminderter Druck auf dem Wasserbad. Ausb. an Rohisomysticin je nach Gehalt an leichtflüchtigen Pinen-Begleitstoffen 75—90%.

Myristicinaldehyd (IIc): Das Rohisomysticin wird in der 4- bis 5fachen Menge Eisessig unter Zusatz einiger Kubikzentimeter H_2O gelöst und in der Waschflasche mit Kugelschliffen nebst Einleitungsrohr, das mit einer Glasfritte versehen ist, ozonisiert (Ozongenerator „Siemens“, 10 Zellen). Die zuerst bräunlich gefärbte Lösung hellt sich zunehmend auf. Bei größeren Ansätzen wird die Ozonisierungsdauer (ca. 30 Min. pro 10 g Unv.) durch äußere Kühlung des Reaktionsgefäßes (Eiswasser) erheblich verkürzt. Die ozonierte Lösung wird auf die 5fache Menge zerkleinertes Eis gegeben, wobei ein hellgelber Brei ausfällt, der, noch möglichst kalt, vorsichtig abgesaugt wird. Zur Reinigung dieses Rohaldehydes (Piperonal, Apiol- und Myristicinaldehyd) wird der Brei unter gelindem Erwärmen in Bisulfitlauge

gelöst, vom Ungelösten abdekantiert, dreimal mit Äther ausgeschüttelt, der Restäther aus der Laugenlösung durch Aufkochen vertrieben, filtriert und mit Wasser verdünnt. Bei Zusatz von verd. Mineralsäure fällt zuerst Myristicinaldehyd, Schmp. 130—132°, aus, später Mischungen mit Apiolaldehyd, Schmp. 85—125°, und nach tagelangem Durchleiten von Luft ein braunes Öl, das hauptsächlich aus Piperonal besteht. Ausb.: 15—23 g Aldehyd pro 100 g Petersiliensamenöl, Schmp. 128—131°. Durch Umkristallisieren aus heißem Wasser erhält man den Aldehyd als farblose Kristalle vom Schmp. 132,5°. Er ist löslich in Aceton, Essigester, CHCl₃, Dioxan, Alkohol, schwer löslich in Äther, Benzol, Benzin und Wasser bei Raumtemp.

C₉H₈O₄ (180,2). Ber. C 60,00, H 4,48. Gef. C 60,06, H 4,41.

Isonicotinsäurehydrazon (IIc'): 8,0 g Myristicinaldehyd und 9,1 g Isonicotinsäurehydrazid werden jeweils in 30 ccm Eisessig heiß gelöst, zusammengegeben, einige Min. aufgekocht und anschließend in ca. 1 l heißes Wasser geschüttet. Das ausgefallene Produkt wird aus Dioxan umkristallisiert und in der Trockenpistole bei 156° (Hexanol) getrocknet. Es werden gelbe Kristalle vom Schmp. 199,5° in quantitat. Ausb. erhalten.

C₁₅H₁₃N₃O₄ (299,3). Ber. C 60,20, H 4,38, N 14,04.
Gef. C 60,35, H 4,49, N 14,12.

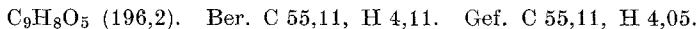
Das lufttrockene Hydrazon enthält ½ Mol Dioxan, das es ab 135° abgibt.
C₁₅H₁₃N₃O₄ · ½ C₄H₈O₂ (343,3). Ber. C 59,46, H 4,99. Gef. C 59,25, H 4,88.

Trennung der bei der Ozonisierung anfallenden Aldehyde oder ihrer Derivate

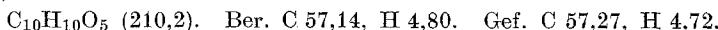
Durch Ozonisierung des isomerisierten Petersiliensamenöls erhält man ein Rohaldehydgemisch, in dem Piperonal:Apitolaldehyd:Myristicinaldehyd ungefähr wie 5:1:20 enthalten sind. Die Abtrennung des Piperonals bildet dabei keine Schwierigkeiten, da es bei der Bisulfitreinigung zuletzt als Öl ausfällt. Sowohl durch Umkristallisieren aus Alkohol wie auch durch Wasserdampfdestillation kann Piperonal von Apitol-/Myristicinaldehyd getrennt werden, da die Wasserdampfflüchtigkeit des Myristicinaldehydes ca. 0,5 g/l Destillat, die des Piperonals ca. 8 g/l Destillat beträgt. Eine Reinigung des Myristicinaldehydes von geringen Mengen Apitolaldehyd kann durch Umkristallisieren erfolgen, da Apitolaldehyd entweder leichter löslich ist oder später ausfällt (Bisulfitreinigung). — Wirksam ist auch die Wasserdampfdestillation, bei der Myristicinaldehyd sich flüchtiger als Apitolaldehyd erwies. Apitolaldehyd destilliert ca. 10—20° höher bei 5 Torr als Myristicinaldehyd, analog verhält sich der Apolsäuremethylester. — Reine Apitolaldehyd-derivate gewinnt man am besten aus isoliertem Isoapitol.

Myristicinsäure (IId): In einem 4 l-Dreihalskolben werden 130 g Myristicinaldehyd in 1000 ccm Aceton unter Rühren auf dem Wasserbad gelöst. Hierauf tropft man eine siedendheiß Lösung von 152 g KMnO₄ in rund 2200 ccm H₂O so zu, daß das Gemisch gelinde siedet. Nach der letzten Zugabe wird der größte Teil des Acetons abdestilliert und das noch heiße Gemisch abgesaugt. Den MnO₂-Rückstand wäscht man mit 2 l heißer 5proz. KOH und läßt die vereinigten Filtrate einige Std. bei Raumtemp. stehen. Es scheiden sich dabei 5—7% nicht umgesetzter Aldehyd ab, der abfiltriert wird. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure erhält man durch Umkristalli-

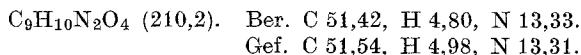
sieren aus Methanol schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 211,0° in einer Ausb. von 87% d. Th.



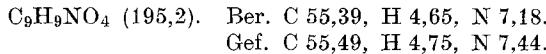
Myristicinsäuremethylester (IIe): In eine Lösung von 36 g Säure IId und 360 ccm absol. Methanol leitet man unter Röhren ca. 5 Stdn. lang HCl ein, erhitzt anschließend 30 Min. unter Rückfluß und destilliert ca. 200 g des Methanols ab. Hierauf gießt man den Kolbeninhalt in ca. 2 l Wasser und kristallisiert den erstarrenden Ester aus Essigester/Isopropylalkohol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 91° werden in fast quant. Ausb. erhalten. Sdp. des Esters (°C/Torr): 127/1,5, 138/2, 153/3, 173/7, 183/11,5, 186,5/13.



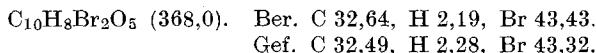
Hydrazid (IIf): 5 g Ester IIe erhitzt man mit einem Gemisch von 75 ccm Isopropylalkohol und 7,5 ccm 10proz. Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels tritt Kristallisation ein. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man das Hydrazid in 98% Ausb. in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 204°.



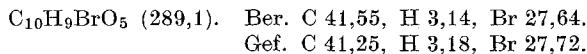
Amid (IIf): 9 g Hydrazid IIf werden in 2 l Isopropylalkohol heiß gelöst, mit einigen Spatelspitzen *Raney-Ni* versetzt und ca. 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird noch heiß vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert. In 75% Ausb. wird das Amid, Schmp. 183,5°, als farblose Kristallmasse durch Umkristallisieren aus Methanol erhalten.



2,6-Dibrom-myristicinsäuremethylester (IIh): Eine Lösung von 1,92 g Ester IIe in 10 ccm Eisessig wird mit 20 ccm einer Brom-Eisessigmischung, die 5,84 g Brom enthält, versetzt und bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach 24 Stdn. verdünnt man die Reaktionslösung mit ca. 700 ccm Wasser, entfärbt mit etwas verd. schwefliger Säure und filtriert den Niederschlag ab. Umkristallisieren aus Methanol ergibt in 75% Ausb. farblose Kristalle vom Schmp. 128,5°.



2-Brom-myristicinsäuremethylester (IIi): 20 g Ester IIe werden in 60 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 15,3 g Brom in 40 ccm Eisessig versetzt. Nach 2 Stdn. gießt man den Kolbeninhalt in ca. 1 l Wasser, entfärbt mit SO₂ und filtriert ab. Den Filterrückstand kristallisiert man aus Isopropylalkohol um. Schmp. 106,5°; Ausb. 55% d. Th.



6-Brom-myristicinsäuremethylester (IIj): Die isopropylalkohol. Mutterlauge enthält noch ca. 20% nicht umgesetzten Myristicinsäuremethylester, etwa 10% 2-Brom- und die gleiche Menge 6-Bromester IIj neben sehr wenig

2,6-Dibromester IIh. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Diisopropyläther reichert den Ester IIj zusammen mit dem Dibromester IIh an, die beide, in Benzol gelöst, durch Chromatographie über Aluminiumoxyd (Woelm, neutral) getrennt werden können. Umkristallisieren aus Diisopropyläther liefert den Ester IIj als farblose Substanz vom Schmp. 83,5°.

$C_{10}H_9BrO_5$ (289,1). Ber. C 41,44, H 3,14, Br 27,64.
Gef. C 41,29, H 3,37, Br 27,87.

2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylester (IIk): a) 75 g Ester IIe werden in 250 ccm Eisessig gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 375 ccm HNO_3 ($d = 1,50$) nitriert, wobei man die beträchtliche Reaktionswärme mittels einer Kältemischung abfängt und möglichst bei einer Temperatur von 0—5° arbeitet. Nach 1 Stde. gießt man auf Eis, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 70% d. Th.

b) 5 g 6-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIm) löst man in 20 ccm Eisessig und läßt wie oben beschrieben 40 ccm HNO_3 ($d = 1,50$) zutropfen. Ausb. 85% d. Th.; gelbe lichtempfindliche Nadelchen vom Schmp. 156° (IIk).

$C_{10}H_8N_2O_9$ (300,2). Ber. C 40,00, H 2,69, N 9,33.
Gef. C 39,77, H 2,83, N 9,56.

6-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIm): 50 g Ester IIe werden sorgfältig pulverisiert und portionsweise unter Röhren in 500 ccm HNO_3 ($d = 1,42$), die durch ein Kältebad auf 0° gehalten wird, eingetragen. Man röhrt noch 1 Stde. in der Kälte und schüttet den Brei auf 2 kg Eis, filtriert ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet im Vakuumexsiccator. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man gelbe lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 128,5° in einer Ausb. von 79% d. Th.

$C_{10}H_9NO_7$ (255,2). Ber. C 47,06, H 3,56, N 5,49.
Gef. C 46,83, H 3,41, N 5,49.

2-Nitro-myristicinsäuremethylester (IIIl): Aus der Salpetersäuremutterlauge von IIm kristallisiert nach längerem Stehen in 1% Ausb. eine Substanz aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol als gelbes lichtempfindliches Produkt in Form von Nadeln vom Schmp. 99,5° isoliert werden kann und die durch Behandeln mit HNO_3 ($d = 1,50$)/Eisessig den 2,6-Dinitro-ester IIk ergibt.

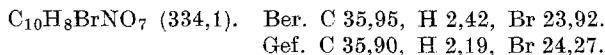
$C_{10}H_9NO_7$ (255,2). Ber. C 47,06, H 3,56, N 5,49.
Gef. C 47,02, H 3,71, N 5,45.

2-Brom-6-nitro-myristicinsäuremethylester (IIIn): 12 g 2-Bromester IIi werden in 50 ccm Eisessig gelöst und tropfenweise unter kräftigem Rühren mit 60 ccm HNO_3 ($d = 1,45$) versetzt, wobei die Temp. der Reaktionsmischung 5° nicht übersteigen soll. Man gießt auf Eis, filtriert ab und kristallisiert aus Benzol um. Gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 184—185° werden in 70% Ausb. erhalten.

$C_{10}H_8BrNO_7$ (334,1). Ber. C 35,95, H 2,42, N 4,19.
Gef. C 35,83, H 2,57, N 4,28.

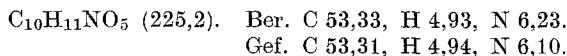
6-Brom-2-nitro-myristicinsäuremethylester (IIIo): 15,1 g 6-Bromester IIj werden wie beschrieben mit 151 ccm HNO_3 ($d = 1,43$) nitriert. Ausb. 12,6 g eines Gemisches, das im Intervall von 110—150° schmilzt. Aus dem Gemisch

kann durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester/Isopropylalkohol IIo in Form zitronengelber Kristalle vom Schmp. 143—144° erhalten werden.

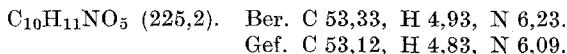


2-Amino-myristicinsäuremethylester (IIp): a) 1 g IIo wird mit der 3fachen Menge Arndtscher Legierung gut pulverisiert, mit einer Lösung von 2 g NH₄Cl in 80 ccm H₂O 3 Stdn. unter Röhren und Rückfluß erhitzt. Man saugt die noch siedend heiße Lösung ab und erhält im erkalteten Filtrat 2-Aminoester in geringerer Ausbeute.

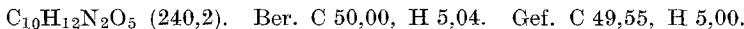
b) 2,3 g Ester IIl werden in 150 ccm Essigester gelöst und mit Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Ni als Katalysator bei 50° analog IIq reduziert. Nach ca. 10 Stdn. wird abgesaugt und die Lösung eingedampft. Umkristallisieren aus Cyclohexan liefert lange gelbliche Nadeln vom Schmp. 97,5° in 70% Ausb.



6-Amino-myristicinsäuremethylester (IIq): 50 g Ester IIm werden im 250 ccm-Fünfhalskolben (Rührwerk, Wasserstoffeinleitungsrohr, Thermometer, Luftkühler gefüllt mit Raschigringen) in 200 ccm Dimethylformamid gelöst, mit mehreren Spatelspitzen Raney-Ni versetzt und unter Einleiten von H₂ auf 70—80° erwärmt. Nach ca. 15 Stdn. wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man löst das Hydrochlorid in Wasser und versetzt mit konz. Sodalösung. Der Aminoester IIq kann durch Umkristallisieren aus Cyclohexan als schwach gelb gefärbte Blättchen vom Schmp. 91° erhalten werden. Ausb. 80—90% d. Th.



2,6-Diamino-myristicinsäuremethylester (IIr): 10 g 2,6-Dinitroester IIk werden in 350 ccm Isopropylalkohol gelöst und unter Kühlung portionsweise mit ca. 7 g frisch bereiteten Al-Amalgam versetzt. Nach einigen Min. wird schnell abgesaugt, der Rückstand mit Isopropylalkohol ausgekocht und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeengt — beim Einengen ausfallende Kristalle bestehen aus nicht umgesetztem 2,6-Dinitroester — und aus der 200fachen Menge Cyclohexan umkristallisiert. Gelbe Kristalle, die sich an der Luft bald grünbraun färben, werden in einer Ausb. von 55% d. Th. erhalten; Schmp. 98—100°.



IR-Spektren

Die Infrarotaufnahmen wurden mit dem Leitz-Gerät (NaCl-Prisma) angefertigt. Das Molekül der Myristicinderivate ist sowohl durch eine Methylenoxy- als auch durch eine CH₃O-Gruppierung gekennzeichnet. Dies bedingt naturgemäß ein starkes Auftreten von C—O—C-Schwingungen in sämtlichen hier vorliegenden Spektren. Die mittelstarken bis starken Absorptionen von 7,50—7,69 μ, 7,70—7,90 μ, 7,99—8,19 μ, 8,36—8,50 μ, 8,72—8,90 μ, 9,02 bis 9,20 μ, 9,50—9,90 μ, 10,30—10,48 μ, 10,62—10,80 μ sind also auf ätherartige Bindungen zurückzuführen. Außer diesen Banden taucht im Bereich von 12,48—13,02 μ eine starke Bande auf, die in einigen Spektren zum Dublett

aufspaltet. Inwieweit zwischen dieser Absorption und den Ätherbindungen eine Beziehung besteht, ist noch nicht geklärt, eindeutig ist jedenfalls, daß durch die Spaltung der Methylendioxygruppe sich diese Bande nach 13,95 bis 14,21 μ verschiebt.

Isoapiol (Ib), *Isomyristicin* (IIb) und *Isosafrol* (IIIb): Beim Vergleich der Spektren dieser drei Verbindungen, die sich nur durch die Anzahl der Methoxylgruppen unterscheiden, fällt auf, daß mit zunehmender Substitution des Benzolkerns die C—H-Valenzschwingungen im Bereich von 3,30—3,52 μ an Intensität verlieren. Auch die C=C-Valensschwgg. im Bereich um 6,20 μ verändern sich charakteristisch. Das Isosafrol besitzt eine schwache Bande bei 6,22 μ ; eine starke Absorption bei 6,14 μ mit einer Schulter bei 6,22 μ zeigt das Isomyristicin und schließlich ist im Spektrum des Isoapiols eine Aufspaltung zu zwei mittelstarken Banden bei 6,14 und 6,22 μ zu erkennen. Die C=C_{Ring}-Schwgg. des aromatischen Kerns liegen ebenfalls im Bereich um 6,20 und bei 6,65—6,70 μ . Isosafrol, das nur eine Methylgruppe in der Seitenkette trägt, zeigt wie die beiden anderen Verbindungen eine schwache Bande bei 3,52 μ , also im Bereich der C—H-Valenzschwgg., dagegen ändert sich die Bandenlage im Absorptionsgebiet der Deformationsschwgg. teilweise stark, so vereinigen sich die CH₂- und die CH₃-Schwgg. des Isosafrols zu einer starken Bande bei 6,90 μ (CH₂-Deform. = 6,82 μ ; C—CH₃-Deform. = 6,89 μ), ferner tritt als mittelstarke Bande die C—CH₃-symm. Deform. bei 7,36 μ in Erscheinung. Isomyristicin weist eine breite Absorption von 6,92—6,99 μ und eine im Vergleich zum Isosafrol stärkere Bande bei 7,36 μ auf. Das Isoapiol, das drei Methylgruppen in seinem Molekül besitzt, zeigt, wie erwartet, je eine starke Bande bei 6,86 μ , 6,99 μ und 7,41 μ . Als das für C=C-Schwgg. wichtigste Absorptionsgebiet wird der Bereich der =CH-Waggingschwgg. (10,00—10,50 μ) angesehen. Die drei untersuchten Verbindungen verursachen bei 10,35 μ (Isosafrol), bei 10,29 μ und 10,44 μ (Isomyristicin) bzw. bei 10,40 μ (Isoapiol) mittelstarke Absorptionsbanden (=CH=CH—trans). Schließlich war noch zu erwarten, daß sich die wachsende Anzahl der Substituenten des aromatischen Ringes durch eine Abnahme der Intensität der Banden im Gebiet der CH-Waggingschwgg. bemerkbar machen würde. Dies ist auch der Fall. Isosafrol weist drei mittelstarke Banden bei 11,58 μ , 12,18 μ und 12,78 μ auf, Isomyristicin verursacht zwar auch noch drei Banden, aber von geringerer Intensität bei 11,92 μ , 12,26 μ und 12,82 μ , während im Spektrum des Isoapiols nur noch schwache Absorptionen bei 11,08 μ , 12,00 μ und 12,59 μ beobachtet werden können.

Myristicinsäuremethylester (IIc) und *Myristicinsäurehydrazid* (IIf): Die aromatische Carbomethoxygruppe verursacht eine starke Absorption bei 5,88 und eine Bande bei 8,12 μ , die teils von der Ätherschwgg. bei 8,05 μ überlappt wird. Durch die Hydrazidbildung entfallen diese Banden und es treten neue Absorptionen bei 3,06 μ (NH-Valenzschwgg. der sek. Amide), 6,24 μ (CO-Absorption der Amidbande) und bei 6,52 μ (sog. Amid-II-Bande) in Erscheinung.

2-Nitro- (III), *6-Nitro-* (IIIm) und *2,6-Dinitro-myristicinsäuremethylester* (IIk): Die Nitrogruppe verursacht beim 2-Nitroderivat zwei starke Banden, bei 6,52 und bei 7,38 μ , beim 6-Nitroester Banden gleicher Intensität bei 6,46 und 7,28 μ . Bei genauer Betrachtung der Bandenlage dieser beiden Isomeren ergibt sich, daß die Schwingungen bei 6,50 μ analytisch zur Unterscheidung der 2- und 6-Isomeren besonders wertvoll sind. In sämtlichen

Spektren von Nitromyristicinverbindungen liegt die Absorptionsbande des 2-Nitroesters III1 oberhalb $6,50\ \mu$ ($6,52\ \mu$), während die 6-Nitroderivate im Bereich von $6,42$ — $6,50\ \mu$ ($6,46\ \mu$) in Erscheinung treten. Bei weiterer Substitution, z. B. durch Brom, verändert sich die Bandenlage des 2-Nitroesters nicht. Aus diesem Grunde ist es nicht überraschend, daß der 2,6-Dinitromyristicinsäureester ein Dublett mit Absorptionsspitzen bei $6,46$ und $6,51\ \mu$ aufweist. Der stark negative Charakter der Nitrogruppe macht sich noch in anderer Weise bemerkbar. Die Carbonylschwgg. des nichtsubst. Myristicinsäureesters lag bei $5,88$ und die dazu gehörige C—O-Bande bei $8,12\ \mu$. Die CO-Schwgg. liegt bei den Mononitroestern bei $5,80\ \mu$ und beim Dinitroester bei $5,74\ \mu$, die entsprechende C—O-Bande bei $8,00\ \mu$ (2-Nitroester), $8,17\ \mu$ (6-Nitroester) und $8,15\ \mu$ (2,6-Dinitroester).

2-Brom-6-nitro- (II n) und 6-Brom-2-nitro-myristicinsäuremethylester (II o): Da die Absorption der C—Br-Gruppierungen im IR-Bereich nicht erfaßt werden können, gleichen diese beiden Spektren den Aufnahmen des 2- und des 6-Nitroesters mit dem Unterschied, daß die Carbonylschwgg. des 2-Brom-6-nitroesters bei $5,75\ \mu$ und die des 6-Brom-2-nitroesters bei $5,78\ \mu$ liegen.

2-Amino- (II p), 6-Amino- (II q) und 2,6-Diamino-myristicinsäuremethylester (II r): Der 2- und der 6-Aminoester zeigen je zwei Banden mittlerer Intensität bei $2,92\ \mu$ und bei $3,01\ \mu$ bzw. bei $2,91\ \mu$ und $3,00\ \mu$ (NH-Valenzschwgg. der primären Amine), die Deformationsschwgg. der primären Aminogruppen sind bei $6,32\ \mu$ bzw. $6,35\ \mu$ zu finden. Die Absorption der Estergruppierung liegt an der für Anthranilsäureester charakteristischen Stelle, nämlich bei $5,91$ und $8,05\ \mu$ (2-Aminoester) bzw. bei $5,96$ und $8,15\ \mu$ (6-Aminoester). Der 2,6-Diaminoester ist gekennzeichnet durch zwei Banden mittlerer Intensität bei $2,91$ und $3,01\ \mu$ (NH-Valenzschwgg. der prim. Amine), Carbonylschwgg. des Methylesters bei $6,00\ \mu$ und $8,11\ \mu$, NH-Deformationsschwgg. der primären Amine bei $6,09\ \mu$ und durch eine C—CH₃-Bande bei $7,19\ \mu$.