wird nach Blockierung der SH-Gruppe und der NH_2-Gruppe des Cysteins S-Benzyl-N-carbobenzoxy-cysteinyl-glycin aufgebaut. Durch Abspaltung der Carbobenzoxygruppe und Veresterung erhält man S-Benzylcysteinyl-glycin-methylester, der mit Carbobenzoxy-L-glutamin-α-säure-γ-azid gekuppelt wird. Nach Verseifung entsteht S-Benzyl-N-carbobenzoxy-glutathion, das durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak in Glutathion übergeführt wird.

Wissenschaftliche Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Aktiengesellschaft, Basel.

---

106. Über die Konstitution des Eugenons

von **H. Schmid** und **Th. M. Meijer.**

(11. III. 48.)

Wild wachsende Gewürznelken (Eugenia caryophyllata Thung.), die aus verschiedenen Regionen der Molukken stammen, enthalten, wie der eine von uns (*Th. M. M.*) kürzlich berichtete[1]), zwei neue krystallisierte Verbindungen, die Eugenin und Eugenon benannt wurden. Eugenol, ein Hauptinhaltsstoff von kultivierten Gewürznelken, war dagegen in den wild wachsenden Varietaten nicht enthalten.

Dem Eugenon wurde die Summenformel $C_{10}H_{12}O_4$ und die Konstitution des 2,6-Dimethoxy-4-oxy-acetophenons zugeschrieben[1]). Eine Verbindung der angegebenen Struktur ist aber schon früher von *F. W. Canter*, *F. H. Curd* und *A. Robertson*[2]) synthetisiert worden. Sie unterscheidet sich durch einen viel höheren Schmelzpunkt und das Fehlen einer Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid—Eugenon gibt mit diesem Reagens eine weinrote Farbreaktion — charakteristisch von letzterem, dessen Konstitutionsformel daher einer neuerlichen Überprüfung bedarf. Im Folgenden berichten wir über Versuche mit dem Naturstoff, die zur Abklärung dieses Problems führten.

Zunächst überzeugten wir uns, dass im Eugenon ein reiner Stoff vorliegt. Sein etwas unscharfer Schmelzpunkt von 97—98° wurde weder durch Chromatographie der Verbindung an neutralem Aluminiumoxyd, noch durch Ausschütteln mit Sodalösung, worin sich das Eugenon langsam löste, noch auch durch fraktionierte Krystallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln geändert. An seiner Einheitlichkeit kann daher nicht gezweifelt werden.

---

[1]) R. **65**, 843 (1946).
[2]) Soc. **1931**, 1245.

Das Eugenon gab bei den Analysen Methoxylwerte, die gegenüber der angegebenen Bruttoformel $C_8H_6O_2(OCH_3)_2$ stets um etwa 4—5% zu hoch lagen, hingegen gut auf eine Summenformel $C_{10}H_7O_2(OCH_3)_3$ passten, während die CH-Werte eher etwas besser auf die erste Formel stimmten. Eine Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* liess keinen sicheren Entscheid zu. Die Gültigkeit der C_{13}-Formel folgt aber aus den nachstehenden Versuchen.

Beim Umsatz von Eugenon mit p-Nitrophenylhydrazin entstand eine gelb gefärbte, bei 221—222° schmelzende Verbindung $C_{19}H_{19}O_5N_3$ (II), die mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion mehr zeigte und unlöslich in Soda oder Lauge war. Als man Eugenon der Einwirkung von *Girard*-Reagens „P" (NH_2–NH–CO · CH_2–$\overset{(+)}{N}C_5H_5Cl^{(-)}$) in üblicher Weise unterwarf, erhielt man keine Ketonfraktion. Als ausschliessliches Reaktionsprodukt schied sich an der Stelle, an der sonst die Nicht-Keton-Fraktion anfällt, eine farblose, bei 164—165° schmelzende Verbindung aus, der auf Grund von Analysen und einer Molekulargewichtsbestimmung die Formel $C_{10}H_7N_2(OCH_3)_3$ (III) zukommt. Auch dieser Stoff war durch seine Unlöslichkeit in Lauge und das Fehlen einer Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid gekennzeichnet.

Die beiden Körper II und III sind demnach aus dem Eugenon $C_{13}H_{16}O_5$ durch die Reaktion mit p-Nitrophenylhydrazin bzw. Hydrazin unter Abspaltung von zwei H_2O entstanden. Eugenon gab mit Jod in alkalischem Medium Jodoform: Daraus folgt, unter Berücksichtigung der oben angeführten Eigenschaften von II und III, dass in diesen Verbindungen substituierte 3-Methylpyrazole vorliegen und dass das Eugenon eine α,γ-Diketongruppierung enthalten muss. Die Richtigkeit dieser Annahme erhellt aus der Bildung eines grünen Kupfersalzes des Eugenons. Die Enolform des Diketons ist für die Farbreaktion mit Eisen(III)-Salzen und die Soda- und Laugenlöslichkeit verantwortlich.

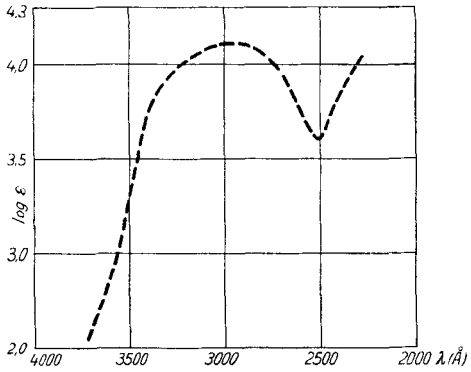
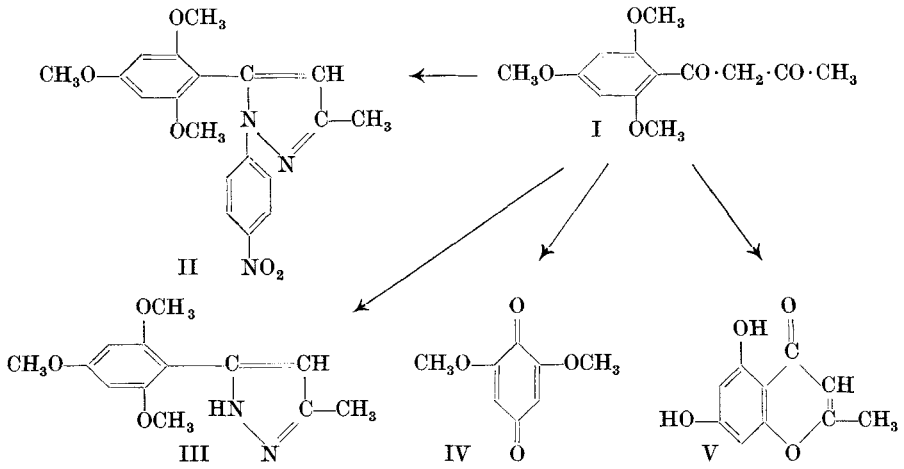


Fig. 1.
Eugenon in Alkohol ($c = 8{,}18 \cdot 10^{-5}$ m)

Eugenon (I) weist in seinem U.V.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 295 mμ auf (Fig. 1). Im selben Bereich liegen auch die Absorptionsmaxima des 4-Methoxy-benzoylacetons und des 2,4-Diathoxy-benzoylacetons[1]), was dafür spricht, das Eugenon als Trimethoxyderivat des Benzoylacetons aufzufassen.



Die Struktur des 2,4,6-Trimethoxy-benzoylacetons (Formel I) für Eugenon resultierte aus seinen Umsetzungen mit Chromsäure und Jodwasserstoffsäure. Im ersten Fall bildete sich 2,6-Dimethoxychinon (IV)[2]), unter oxydativer Abspaltung der einen Methoxylgruppe, im letzteren unter Entmethylierung und innerer Wasserabspaltung (aus der Enolform des Eugenons) das 2-Methyl-5,7-dioxychromon (V). Schliesslich haben wir I nach Angaben von *E. Jochum* und *St. v. Kostanecki*[3]) aus 2,4,6-Trimethoxy-acetophenon und Essigester synthetisch gewonnen. Das erhaltene Produkt erwies sich in allen seinen Eigenschaften, namentlich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit Eugenon, dessen Formel I damit feststeht. Dem Pyrazol III kommt daher die Formel III des 3-Methyl-5-(2,4,6-trimethoxy)-phenyl-pyrazols zu; bemerkenswert ist bei dessen Entstehung die leichte Abspaltung der quaternärbasisch substituierten Essigsäure aus dem primär zu erwartenden Reaktionsprodukt. Der Stoff der Einwirkung von Eugenon auf p-Nitrophenylhydrazin ist aus Analogiegründen[4]) als 3-Methyl-1-p-nitrophenyl-5-(2,4,6-trimethoxy)-phenylpyrazol (II) zu formulieren.

Soweit wir unterrichtet sind, stellt das Eugenon den ersten in der Natur aufgefundenen Abkömmling des Benzoylacetons dar und beansprucht aus diesem Grunde einiges Interesse.

[1]) *Tomockichi Tasaki*, Acta phytochim. **3**, 259 (1927); C. **1927**, II, 1949.
[2]) *Th. M. Meijer*, R. **65**, 843 (1946). [3]) B. **37**, 2099 (1904).
[4]) Vgl. *K. v. Auwers* und *H. Mauss*, B. **59**, 611 (1926); *L. Claisen*, B. **59**, 144 (1926).

Experimenteller Teil.

Reinigung und Prüfung des Eugenons auf Einheitlichkeit.

Das zur Verfügung stehende Eugenon (Smp. unscharf 93—96°) wurde aus absolutem Methanol und Chloroform-Petroläther umkrystallisiert und dann bei 100—105° (Luftbadtemperatur) und 0,008 mm langsam sublimiert. Zur Analyse gelangte eine Mittelfraktion vom Smp. 97—99°.

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,13)	Ber. C 61,87	H 6,40	OCH_3	36,93%
	Gef. „ 61,44	„ 6,35	„	36,01%

Die Substanz war frei von Stickstoff, Schwefel und Halogen. Der Schmelzpunkt des obigen Präparates erfuhr keine Veränderung (97—98°), als man die Substanz aus ihrer Lösung in Chloroform-Äther mit 8-proz. Sodalösung ausschüttelte, filtrierte, ansäuerte und die ausgeschiedenen Nadeln aus Methanol umlöste.

Ferner haben wir 300 mg Eugenon in benzolischer Lösung an neutralem Aluminiumoxyd, Aktivität IV (Säule 12,5 × 1 cm) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die Hauptmenge war in den Benzolfiltraten enthalten, weitere Mengen liessen sich mit Äther-Benzol 1:1 und reinem Äther eluieren. Insgesamt erhielten wir 244 mg Substanz zurück; mit reinem Methanol konnte nichts mehr aus der Säule herausgelöst werden.

Die aus den Benzoleluaten erhaltenen Krystalle schmolzen nach dem Umlösen aus Chloroform-Petroläther und zweimaliger Hochvakuumsublimation bei 96—97,5°.

Gef. OCH_3 36,53%

Aus den letzten Benzol-Äther und Äther-Eluaten erhielten wir aus Methanol teils Nadeln, teils würfelförmige Krystalle, die zwischen 96—99° schmolzen. Die Mischschmelzpunkte untereinander und mit der ersten Krystallfraktion lagen bei der gleichen Temperatur. Auch in der weinroten Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid war kein Unterschied zu erkennen.

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,13)	Ber. C 61,87	H 6,40%
	Gef. „ 61,72	„ 6,52%

An der Einheitlichkeit des Eugenons kann daher, trotz des etwas unscharfen Schmelzpunktes, nicht gezweifelt werden.

4,954 mg Eugenon in 111,52 mg Campher (Smp. 168,4° K = 40,0) gaben eine Schmelzpunktserniedrigung von 7,5°, woraus ein M. G. von 237 erhalten wird.

Das Eugenon ist so schwach sauer, dass es in wässerigem Äthanol potentiometrisch nicht titriert werden konnte. Beim Schütteln einer ätherischen Lösung des Eugenons mit einer gesättigten wässerigen Lösung von Kupferacetat fiel ein hellgrünes Kupfersalz aus, das aus Dioxan-Äther umkrystallisiert werden kann.

Eugenon und p-Nitrophenylhydrazin.

Man liess 70 mg reines Eugenon in 1 cm³ Eisessig mit 110 mg p-Nitrophenylhydrazin in 2 cm³ Eisessig 14 Stunden bei 35° stehen. Nach der Zugabe von etwas Wasser saugte man die ausgeschiedenen Krystalle nach längerem Stehen ab und krystallisierte aus verdünnter Essigsäure und Essigester um. Schmelzpunkt der gelben Krystalle 221—222°. Die Substanz ist unlöslich in Lauge und gab mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Es handelt sich um das 3-Methyl-1-p-nitrophenyl-5-(2,4,6-trimethoxy)-phenylpyrazol.

$C_{19}H_{19}O_5N_3$	Ber. C 61,77	H 5,19	N 11,39	OCH_3	25,22%
(369,17)	Gef. „ 61,90; 61,51	„ 5,09; 5,22	„ 11,91	„	26,00%

Eugenon und *Girard*-Reagens „P".

505 mg Eugenon, 2,2 g *Girard*-Reagens „P", 2,50 cm³ Eisessig und 25 cm³ absoluten Alkohol erwärmte man 1½ Stunden zum Sieden und liess über Nacht stehen. Nach dem Eingiessen in Eiswasser, das 2,07 g Natriumcarbonat enthielt, beobachtete man zuerst klare Lösung, bald trat aber Krystallisation eines farblosen Produktes ein. Nach ¼-stündigem Stehen bei 0° saugte man ab. Aus der Mutterlauge liess sich nach dem starken Ansäuren mit überschüssiger Salzsäure keine Substanz mehr isolieren.

Mit dem abfiltrierten Stoff wurde die *Girard*-Behandlung wie oben noch einmal ausgeführt. Man erhielt schliesslich 380 mg einer farblosen Substanz vom Smp. 160–165°. Nach mehrmaliger Destillation im Hochvakuum bei 150—160° (Badtemperatur) und Umlösen aus Methanol und wenig Wasser wurde der konstante Smp. 164—165° erreicht. Die Substanz ist in Lauge nicht löslich und zeigt mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Es handelt sich um das 3-Methyl-5-(2,4,6-trimethoxy)-phenylpyrazol.

$C_{13}H_{16}O_3N_2$ (248,15) Ber. C 62,87 H 6,50 N 11,29 OCH_3 37,52%
Gef. „ 63,05 „ 6,39 „ 11,83 „ 37,73%

5,285 mg Substanz in 84,66 mg Campher (Smp. 169,2°, K = 40,0) gaben eine Schmelzpunktserniedrigung von 10,4°, woraus sich ein M. G. von 240 ergibt.

2-Methyl-5,7-dioxy-chromon aus Eugenon.

100 mg Eugenon wurden mit 2 cm³ Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) und 0,2 cm³ Wasser 3½ Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man in verdünnte Natriumhydrogensulfitlösung und saugte das ausgeschiedene Produkt ab. Zur Reinigung wurde in 1-proz. Kalilauge gelöst, filtriert und das mit Säure in Freiheit gesetzte Chromon durch Sublimation bei 200° (Luftbadtemperatur) und 0,03 mm Druck als fast farblose Krystalle erhalten. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umlösen aus Alkohol und Aceton-Benzol bei 274—275° (Vakuumröhrchen, unkorr.). Im Gemisch mit authentischem 2-Methyl-5,7-dioxy-chromon fand man den Smp. 276—277°.

$C_{10}H_8O_4$ (192,07) Ber. C 62,48 H 4,20%
Gef. „ 62,24 „ 4,44%

Synthese des Eugenons[1]).

3 g Phloracetophenon-trimethyläther[2]), 3,33 cm³ reiner Essigester und 1,05 g Na-Schnitzel wurden unter anfänglichem Erwärmen 20 Stunden sich selbst überlassen. Nach dem Eintragen in Eiswasser und Ansäuern mit verdünnter Essigsäure nahm man in Äther-Chloroform auf. Diesen Extrakt wusch man zunächst gründlich mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann solange mit 8-proz. Sodalösung, bis eine Probe des Sodaauszuges mit Essigsäure nur mehr eine schwache Trübung zeigte. Die vereinigten Sodalösungen wurden angesäuert und das ausgeschiedene, schon recht reine 2,4,6-Trimethoxy-benzoylaceton abgesaugt (2,143 g). Nach Destillation im Hochvakuum bei 120—130° (Luftbad) und Umlösen aus Methanol lag der Smp. bei 97—98°. Im Gemisch mit natürlichem Eugenon trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Das synthetische Produkt gab in wässerigem Alkohol mit Eisen(III)-chlorid dieselbe weinrote Farbreaktion wie sie das Eugenon zeigte.

Zusammenfassung.

Eugenon, ein Inhaltsstoff aus wild wachsenden Gewürznelken, besitzt die Bruttoformel $C_{13}H_{16}O_5$. Seine Konstitution des 2,4,6-Trimethoxy-benzoylacetons folgt aus Abbaureaktionen und dem Vergleich mit einem synthetischen Produkt. Das Eugenon stellt den ersten in der Natur aufgefundenen Vertreter des Benzoylacetons dar.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

[1]) *E. Jochum* und *St. v. Kostanecki*, B. **37**, 2099 (1904).
[2]) *St. v. Kostanecki* und *J. Tambor*, B. **32**, 2260 (1899).