

0.1389 g Sbst.: 0.3316 CO₂, 0.0774 g H₂O.

C₉H₁₀O₂. Ber. C 65.1, H 6.0.

Gef. » 65.11, » 6.23.

Darstellung des Dimethyl-cyclohexenol-oxalsäure-lactons.
(Meyer.) (Formel V bzw. VI).

Die Kondensation wurde genau nach der von Blendermann angegebenen Vorschrift für das *m*-Methylhexanon vorgenommen. Bei der Wasserdampfdestillation ging zunächst Öl und dann ein farbloser, fester Körper über. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 87°.

0.1921 g Sbst.: 0.4687 g CO₂, 0.1126 g H₂O.

C₁₀H₁₂O₃. Ber. C 66.7, H 6.7.

Gef. » 66.54, » 6.56.

Molekulargewicht: 0.214 g in 19.7 g Benzol ergaben: Depression 0.27°.
0.387 g in 19.7 g Benzol ergaben: Depression 0.49°.

C₁₀H₁₂O₃. Ber. 180. Gef. 204, 205.

Reduktion nach Paal: 0.5 g nahmen, mit kolloidalem Palladium versetzt, 121 ccm Wasserstoff auf. Berechnet waren für zwei Doppelbindungen C₁₀H₁₂O₃ → C₁₀H₁₆O₃: 123.5 ccm.

Verseifung: Der Siedepunkt des gewonnenen Ketons stimmte mit dem des *O*-Methyl-cyclohexanons überein. Das Oxim schmolz bei 44°.

Oxim von C₇H₁₂O. Schmp. 44°. Oxim von C₈H₁₄O. Schmp. 112°.

487. H. Thoms und E. Baetcke: Die Konstitution des Bergaptens.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 25. November 1912.)

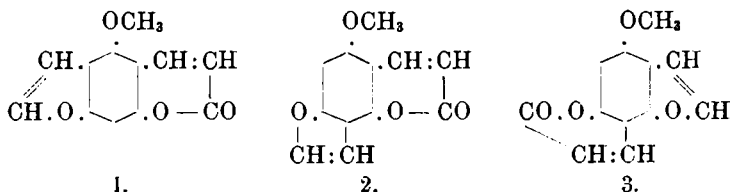
Das Bergapten ist ein Phenoläther, welcher zuerst im Bergamottöl von Mulder¹⁾ 1839 aufgefunden wurde. Pomeranz²⁾ hat dem Bergapten die Formel C₁₂H₈O₄ beigelegt und diese durch die Analysen einer größeren Reihe von Derivaten gestützt.

Auf Grund seiner Arbeiten kommt Pomeranz zu der Auffassung, daß in dem Bergapten ein Cumarin-Cumaron-Derivat vorliege,

¹⁾ A. 31, 70 [1839].

²⁾ M. 12, 379 [1891] und 14, 28 [1893]

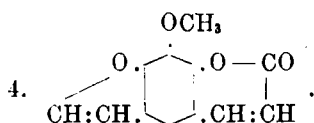
für welches die folgenden drei Konstitutionsformeln eine Diskussion zulassen:



Eine Entscheidung, welche dieser Formeln als die richtige anzusehen ist, hat Pomeranz nicht erbracht. In dem unlängst erschienenen »Handbuch der Pharmakognosie« (S. 872) gibt A. Tschirch dem Bergapten die Formulierung 2; er bringt aber keine Beweise dafür, sondern hat aus den Pomeranzschen Formulierungen anscheinend eine ausgewählt, und zwar eine falsche, wie diese Abhandlung beweist.

Neuerdings hat der eine von uns (Thoms) das Bergapten auch in den Fruchtschalen von *Fagara xanthoxyloides* Lam. aufgefunden¹⁾, in welcher schon vorher von ihm und Priess²⁾ die Anwesenheit eines anderen Phenoläthers, des Xanthotoxins, festgestellt worden war. Das Xanthotoxin erwies sich nach Thoms als isomer mit dem Bergapten. Er konnte den Nachweis erbringen, daß auch in dem Xanthotoxin ein Cumarin-Cumaron-Derivat vorliegt.

Da Thoms bei der Kalischmelze aus dem Xanthotoxin ganz glatt eine der bekannten Pyrogallol-carbonsäuren erhielt, so erscheint der Schluß gerechtfertigt, daß es sich bei dem Xanthotoxin um ein Pyrogallolderivat handelt. Als Konstitution für das Xanthotoxin kann dann nur der folgende Formelausdruck in Betracht kommen:



Bei der Kalischmelze des Bergaptens wurde von Pomeranz Phloroglucin erhalten. Thoms konnte diesen Befund bestätigen. Eine Entscheidung aber über die Anordnung der einzelnen Gruppen, welche von den drei oben angeführten Formeln die richtige sei, ließ sich auf Grund der bisherigen Aufspaltungsversuche beim Bergapten nicht erbringen. Wir sind nun in Versuche eingetreten, die Konstitution des Bergaptens endgültig zu erschließen und haben diese Arbeit zu einem glücklichen Ende geführt.

¹⁾ B. 44, 3325 [1911].

²⁾ B. d. D. Pharm. Ges. 21, 227 [1911].

Es war uns möglich, durch direkte Oxydation eines bisher nicht dargestellten Amino-bergaptens zu einem Chinon zu gelangen, das einen Aufschluß über die Anordnung der Gruppen im Molekül des Bergaptens zuließ.

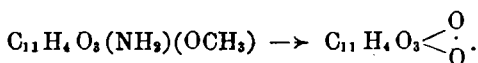
So leicht nun die Darstellung des Nitroproduktes des Bergaptens gelang (sei es nach dem Verfahren, welches der eine von uns (Thoms) für das Xanthotoxin¹⁾ angegeben hat, sei es nach der von Pomeranz veröffentlichten Vorschrift²⁾, so schwierig gestaltete sich die Überführung des Nitroproduktes in das Aminoprodukt. Es mußte bei der Auswahl und Anwendungsart der Reduktionsmittel besonders darauf Rücksicht genommen werden, daß weitergehende Änderungen und Spaltungen in den substituierten Gruppen des Benzolringes nicht eintraten. Nach mehreren ergebnislos verlaufenen Vorversuchen erwies sich die Zinn-Salzsäure-Reduktion am geeignetsten.

Zur näheren Identifizierung des Amins stellten wir noch das Acetylprodukt dar, $C_{12}H_7O_4.NH.COCH_3$. Schmp. 208°.

Um vom Amin zum Chinon zu gelangen, erwies sich nach mannigfach abgeänderten Vorversuchen schließlich der von Nietzki³⁾ zur Herstellung von Chinonen befolgte Weg zur Gewinnung eines Chinons brauchbar. Das in schönen goldgelben Krystallblättern erhaltene Chinon schmilzt bei 248—250° unter vollständiger Zersetzung und erwies sich als stickstofffrei. Der Stoff zeigte beim Erwärmen auf dem Wasserbade einen eigentümlichen Geruch, wie er für viele Chinone bekannt ist. Auch läßt sich der Stoff unzersetzt sublimieren.

Eine Methoxylbestimmung verlief ergebnislos; also ist die Methoxylgruppe durch die Oxydation abgesprengt. Die Elementaranalyse des Stoffes ergab, daß für ihn die empirische Formel $C_{11}H_4O_5$ in Betracht kommt.

Aus dem Aminobergapten mußte hiernach die Aminogruppe sowie die Methoxylgruppe abgespalten und an Stelle derselben je ein Sauerstoffatom eingetreten sein:



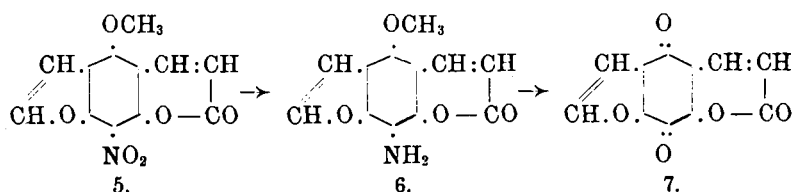
Da die Eliminierung solcher Gruppen unter Eintritt von Sauerstoff in der Regel in *para*-Stellung des Benzolkernes erfolgt, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit hieraus der Schluß gezogen werden, daß das Bergapten, da es ein Phloroglucinderivat ist, die Substituenten im Sinne der Formel 1 trägt.

¹⁾ B. 44, 3327 [1911].

²⁾ M. 14, 28 [1893].

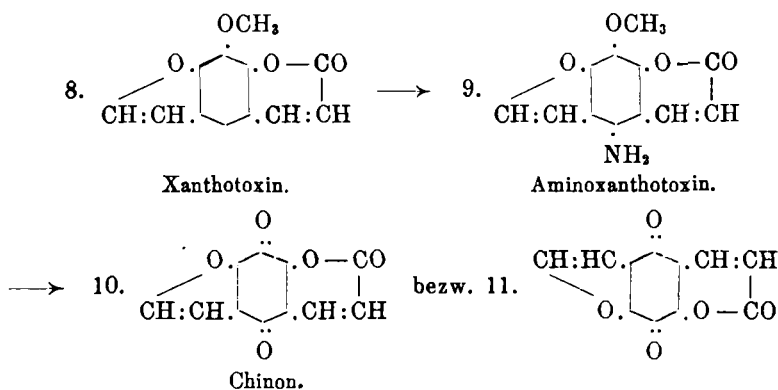
³⁾ Nietzki, B. 19, 1467 [1886].

Über das Nitro- und Aminoderivat ist die Bildung des Chinons dann in der durch die nachstehend skizzierten Formeln charakterisierten Weise erfolgt:



Waren diese Schlußfolgerungen zutreffend, so mußte bei der Überführung des von Thoms dargestellten und in seiner Konstitution aufgeschlossenen Xanthotoxins¹⁾ bzw. Nitroxanthotoxins in das bisher noch unbekannte Aminoxanthotoxin durch Oxydation des letzteren das gleiche Chinon gebildet werden, wie aus dem Bergapten.

Die folgenden Bilder erläutern diesen Gedankengang:



Dies war auch tatsächlich der Fall, wie die entsprechenden Versuche bewiesen.

Aus dem reinen Nitro-xanthotoxin stellten wir nach dem beim Bergapten eingeschlagenen Verfahren zunächst das Amin dar durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure und darauffolgendes Ausfällen mit Natronlauge. Wir erhielten so einen hellgelben Stoff, welcher dieselbe Krystallform wie das Amino-bergapten zeigte, dessen Schmelzpunkt dagegen bei 236° lag (Amino-bergapten 198°).

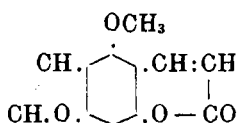
Bei der Oxydation des Amino-xanthotoxins machten wir die Beobachtung, daß dieses Produkt sich weniger leicht in verdünnter Schwefelsäure löst als das Amino-bergapten. Das beim

¹⁾ B. 44, 3325 [1911].

Amino-bergapten benutzte Oxydationsverfahren erwies sich auch bei dem Amino-xanthotoxin brauchbar. Unter ähnlichen Erscheinungen wie dort erhielten wir ein goldgelb gefärbtes Produkt, dessen Schmelzpunkt mit dem aus dem Bergapten erhaltenen Chinon übereinstimmte (248—250°). Ein Gemisch der beiden Chinone zeigte keine Schmelzpunktsdepression. Auch die Analyse des Chinons aus dem Xanthotoxin ergab die gleichen Werte, die wir für das Chinon aus dem Bergapten erhalten hatten.

Da uns eine größere Menge des sehr kostbaren Chinons, teils aus dem Bergapten, teils aus dem Xanthotoxin erhalten, vorlag, konnten wir noch an die Darstellung einiger Derivate des Chinons, z. B. des Hydrochinons, herantreten, das durch geeignete Oxydation das Chinon zurücklieferte.

Durch die vorstehend beschriebenen Versuche glauben wir die Konstitution des Bergaptens einwandfrei aufgeklärt zu haben. Es ist hiernach als ein Cumarin-Cumaron-Derivat zu bezeichnen, dessen Konstitution sich durch das Bild



charakterisieren läßt.

Damit ist aber auch die Konstitution der von Pomeranz bzw. von uns erhaltenen übrigen Derivate des Bergaptens festgestellt.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Amino-bergaptens (Formel 6).

In einem Rundkolben erwärmten wir je 5.0 g Nitrobergapten, mit 250.0 g 25-prozentiger Salzsäure fein angerieben, mit je 5.0 g granuliertem Zinn auf dem Wasserbade. In die Flüssigkeit hatten wir einen Rührer eingesenkt, der an eine Turbine angeschlossen war, damit die Flüssigkeit dauernd in Bewegung gehalten wurde. Es hatte sich nämlich bei den ersten Versuchen durch die Wasserstoffentwicklung ein dicker Schaum gebildet, der sich dann zu harzigen Klumpen zusammenballte und dadurch für die Gewinnung des Amins verloren ging. Nach etwa dreiviertelstündigem Erhitzen war das Nitrobergapten bis auf ganz geringe Anteile gelöst. Die abgekühlte klare Flüssigkeit wurde in kleinen Anteilen von je 30 ccm unter Eiskühlung nach und nach mit 15-prozentiger Natronlauge bis zur beginnenden Auflösung des entstandenen Zinnniederschlags versetzt, nachdem vorher etwa die doppelte Menge Chloroform hinzugefügt war, um das durch

die Natronlauge freigemachte Amin sofort zu lösen. Wir extrahierten dann die Flüssigkeit im Scheidetrichter noch vollkommen mit Chloroform. Beim Abdampfen der Chloroformlösung auf dem Wasserbade erhielten wir das hell gelbgrün gefärbte Amin, das aus Alkohol oder Toluol umkrystallisiert wurde. Schmp. 198°.

0.1009 g Sbst.: 0.2301 g CO₂, 0.0374 g H₂O. — 0.1179 g Sbst.: 6.2 ccm N (14.5°, 764.9 mm).

C₁₃H₇O₄.NH₂. Ber. C 62.33, H 3.90, N 6.065.

Gef. » 62.20, » 4.15, » 6.285.

Methoxylbestimmung nach der Herzig-Zeisselschen Methode¹⁾ unter Hinzufügung von etwas Essigsäureanhydrid:

0.1536 g Sbst.: 0.1420 g AgJ.

Ber. OCH₃ 13.42. Gef. OCH₃ 12.22.

Acetylamino-bergapten. 0.5 g des reinen Amins versetzten wir mit etwa 7.5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.5 g geschmolzenem Natriumacetat, ließen unter häufigem Umschütteln das Essigsäureanhydrid zwei Tage lang auf das Amin einwirken und erwärmten dann noch etwa eine halbe Stunde mit ganz kleiner Flamme. Beim Eingießen der Flüssigkeit in etwa 200 ccm Eiswasser wurde die anfänglich weiche, harzige Ausscheidung nach einiger Zeit beim Reiben mit einem Glasstabe fest. Sie wurde abgesaugt, getrocknet und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 208°.

0.0892 g Sbst.: 0.2002 g CO₂, 0.0352 g H₂O. — 0.1208 g Sbst.: 5.05 ccm N (15°, 762 mm).

C₁₃H₇O₄.NH.COCH₃. Ber. C 61.54, H 4.06, N 5.128.

Gef. » 61.22, » 4.41, » 4.90.

Darstellung des Chinons aus dem Amino-bergapten (Formel 7) (nach Nietzki²⁾).

Je 0.7 g reines Amino-bergapten wurden mit 50 ccm 20-prozentiger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst, mit 20 ccm Wasser versetzt und zu der durch eine Kältemischung stark abgekühlten Lösung tropfenweise eine Lösung von 0.7 g Natriumdichromat in 2.8 ccm Wasser unter kräftigem Umschütteln hinzugegeben. Nach einiger Zeit zeigte sich an der Oberfläche der Flüssigkeit eine goldgelbe, allmählich sich vermehrende Ausscheidung. Nach 24 Stunden setzten wir nochmals eine Lösung von 1.4 g Natriumdichromat in 5.2 ccm Wasser, ebenfalls unter starker Kühlung, tropfenweise hinzu und ließen unter häufigem, kräftigem Umschütteln abermals weitere 24 Stunden stehen. Danach saugten wir die gelbe Ausscheidung ab und trockneten. Die Flüssigkeit wurde mit Chloroform vollkommen extrahiert. Den Chloroform-Rückstand krystallisierten wir mit der Ausscheidung zusammen

¹⁾ Herzig, M. 9, 544 [1888].

²⁾ Nietzki, B. 19, 1467 [1886].

aus Toluol um. Aus der dunkelgelb gefärbten Lösung schieden sich nach längerem Stehen blättrige Krystalle von goldgelber Farbe aus. Sie waren methoxyl- und stickstofffrei. Schmp. 248—250°.

0.1345 g Sbst.: 0.3010 g CO₂, 0.0222 g H₂O.

C₁₁H₄O₅. Ber. C 61.11, H 1.851.

Gef. » 61.04, » 1.85.

Darstellung des Amino-xanthotoxins (Formel 9).

Die Darstellung desselben geschah analog der des Amino-bergap- tens. Wir erhielten einen gelben, in feinen Nadeln krystallisierenden Stoff, welcher aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmp. 236°.

0.0998 g Sbst.: 0.2277 g CO₂, 0.0362 g H₂O. — 0.1006 g Sbst.: 5.2 ccm N (14.5°, 753.6 mm).

C₁₂H₇O₄.NH₂. Ber. C 62.33, H 3.90, N 6.065.

Gef. » 62.22, » 4.06, » 6.086.

Acetylamino-xanthotoxin. Die Bildung des Acetylprodukts ging zum Unterschiede vom Acetylamino-bergapten ohne künstliche Erwärmung vor sich. Wir erhielten ein von vornherein bedeutend reineres Produkt, als bei der Darstellung des Acetylamino-bergapten. Nach dem zweiten Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt konstant bei 246—247°.

0.1048 g Sbst.: 4.6 ccm N (15.5°, 757 mm).

C₁₂H₇O₄.NH.CO.CH₃. Ber. N 5.128. Gef. N 5.1.

Darstellung des Chinons aus dem Amino-xanthotoxin (Formel 10).

Zur Darstellung des Chinons bedurften wir etwas mehr Schwefel- säure und Wasser, um das gebildete schwefelsaure Amino-xanthotoxin bei der starken Abkühlung in Lösung zu halten. Und zwar waren hierzu auf je 0.5 g Amin 50 ccm 20-prozentiger Schwefelsäure und 20 ccm Wasser notwendig, während bei dem Amino-bergapten dieselbe Menge Flüssigkeit für 0.7 g Substanz genügte. Sonst ging die Oxy- dation unter genau denselben Erscheinungen vor sich. Wir erhielten ein Produkt, welches denselben Schmelzpunkt (248—250°) und die- selben Eigenschaften zeigte, wie das aus dem Bergapten gewonnene Chinon.

0.1019 g Sbst.: 0.2275 g CO₂, 0.0171 g H₂O.

C₁₁H₄O₅. Ber. C 61.11, H 1.851.

Gef. » 60.89, » 1.88.

Darstellung des Hydrochinons, C₁₁H₄O₃(OH)₂.

Beim vorsichtigen Kochen des Chinons mit einer wäßrigen, ge- sättigten Lösung von schwefliger Säure löste sich die Substanz voll- kommen auf. Beim Abkühlen krystallisierte ein hellgrüner Stoff in schön ausgebildeten, langen Nadeln heraus.

Wir analysierten zunächst dieses Produkt, nachdem es einige Tage im Schwefelsäureexsiccator getrocknet war, und erhielten bei der Verbrennung Werte, welche auf das Hydrochinon mit zwei Molekülen Krystallwasser annähernd stimmten.

0.1192 g Sbst.: 0.2292 g CO₂, 0.0450 g H₂O.

C₁₁H₆O₃ + 2 H₂O. Ber. C 51.96, H 3.93.

Gef. » 52.44, » 4.22.

Das Krystallwasser ließ sich durch sechsständiges Erhitzen im Trockenschrank bei 110° annähernd quantitativ abscheiden.

0.0998 g Sbst.: 0.2190 g CO₂, 0.0273 g H₂O.

C₁₁H₆O₃. Ber. C 60.55, H 2.752.

Gef. » 59.85, » 3.06.

Der Schmelzpunkt des wasserfreien Hydrochinons ist unscharf. Bei 195° fängt das Hydrochinon bereits an, sich zu zersetzen; bei 210° etwa beginnt der Stoff zu schmelzen und ist dann schließlich bei 246° unter Gasentwicklung und Schwärzung vollkommen geschmolzen.

Diacetyl-Derivat. Je 0.1 g Hydrochinon wurde mit je 0.1 g geschmolzenem Natriumacetat und je 2.0 g Essigsäureanhydrid 24 Stunden lang unter häufigem Umschütteln stehen gelassen, dann noch 2 Stunden am Rückflußkübler gekocht. Beim Eingießen der jetzt klaren Lösung in Wasser schied sich nach einiger Zeit ein grauweißes Pulver aus. Es wurde abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkrystallisiert, wobei es in schön ausgebildeten klinorhombischen Krystallen herauskam. Schmp. 208—209°.

0.1279 g Sbst.: 0.2786 g CO₂, 0.0392 g H₂O.

C₁₁H₄O₅(CO.CH₃)₂. Ber. C 59.587, H 3.335.

Gef. » 59.407, » 3.429.

Darstellung des Diphenyl-urethan-Derivates.

0.1 g Hydrochinon wurde mit 0.3 g Diphenylharnstoffchlorid und 20 Tropfen Pyridin etwa 40 Minuten lang im lebhaft siedenden Wasserbad in einem kleinen, mit Steigrohr versehenen Kölbchen erhitzt. Danach wurde das dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch in ein Becherglas mit etwa 100 ccm kaltem Wasser eingegossen. Das Produkt schied sich als eine rote, anfangs harzige Masse an der Wandung des Glases ab. Das Wasser wurde abgegossen, und der Rückstand erst mit Ligroin, hernach mit Alkohol ausgezogen, wobei der rote Farbstoff in Lösung ging, und ein hellgraues Pulver zurückblieb, welches sich sehr gut aus Toluol umkrystallisieren ließ. Schmp. 229—230°.

0.0512 g Sbst.: 2.1 ccm N (14°, 759.3 mm).

C₃₇H₂₄N₂O₇ = C₁₁H₄O₃[O.CO.N(C₆H₅)₂]₂. Ber. N 4.6. Gef. N 4.8.

Das zu unseren Versuchen benötigte Bergapten ist uns zum großen Teil von der Firma Schimmel & Co. in Miltitz freundlichst überlassen worden, wofür wir derselben auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.