

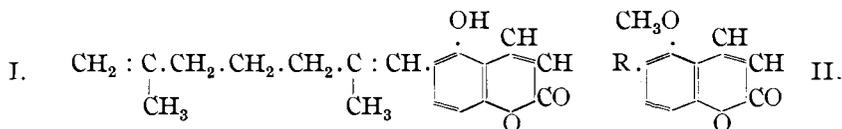
164. Ernst Späth und Karl Klager: Über natürliche Cumarine, XII. Mittel.: Die Konstitution des Ostruthins (aus Imperatoria Ostruthium).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 4. April 1934.)

Wohl einer der Haupt-inhaltsstoffe der Wurzel von *Imperatoria Ostruthium* (Meisterwurz) ist das Ostruthin, welches v. Gorup-Besanez¹⁾ zuerst genauer charakterisiert hat. Dem Ostruthin wurde die Bruttoformel $C_{18}H_{20}O_3$ zugeschrieben^{2), 3), 4)}; es enthält keine Methoxygruppe^{2), 4)}, dagegen eine phenolische Hydroxylgruppe^{2), 3)}. Bis vor kurzer Zeit war die einzige Angabe, welche für die Konstitutions-Ermittlung verwertbar war, die Auffindung von Resorcin bei der Kalischmelze¹⁾ und die Identifizierung von Styphninsäure unter den Produkten der Salpetersäure-Oxydation des Ostruthins¹⁾.

Weitere Einzelheiten über die Geschichte des Ostruthins findet man in der vor einiger Zeit erschienenen Arbeit von Butenandt und Marten⁴⁾, die sich eingehender mit der Konstitution des Ostruthins beschäftigten. Diese Autoren zogen aus dem Verhalten des Ostruthin-methyläthers gegen Alkalien den Schluß, daß das Ostruthin, gleich anderen Inhaltsstoffen der Meisterwurz, ein Lacton ist. Sie machten das Vorhandensein einer ungesättigten aliphatischen Seitenkette an einem Cumarin-Komplex wahrscheinlich und stellten für das Ostruthin die Formel I zur Diskussion.



IIa: R = CHO, IIb: R = COOH, IIc: R = H.

Für die angegebene Stellung der Substituenten am Benzolkern konnten die beiden Forscher einen Hinweis dadurch erbringen, daß Ostruthin-methyläther durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig einen Aldehyd von der angenommenen Konstitution IIa ergab, der sich weiter zu einer Säure mit der vermutlichen Struktur IIb oxydieren ließ, die nach der Decarboxylierung ein Methoxy-cumarin ergab, welches vom 7-Methoxy-cumarin verschieden war und nur das noch unbekannte 5-Methoxy-cumarin (IIc) vorstellen konnte. Dieser Abbau veranlaßte Butenandt, die phenolische Hydroxylgruppe in Stellung 5 anzunehmen, während für die Stellung der aliphatischen Seitenkette in 6 die leichte Decarboxylierbarkeit der Säure IIb sprach. Für die Konstitution der aliphatischen Seitenkette hatten sie keinerlei Beweise; die optische Inaktivität des Ostruthins und der Geruch eines in geringer Menge auftretenden Spaltproduktes sprachen für eine dem Citronellal ähnliche Anordnung. Auch war kein eindeutiger Beweis für das Vorhandensein eines Cumarin-Lactonringes erbracht worden;

¹⁾ E. v. Gorup-Besanez, B. **7**, 564 [1874]; A. **183**, 321 [1876].

²⁾ A. Jassoy, Arch. Pharmaz. **228**, 544 [1890].

³⁾ J. Herzog u. D. Krohn, Arch. Pharmaz. **247**, 553 [1909].

⁴⁾ A. Butenandt u. A. Marten, A. **495**, 187 [1932].

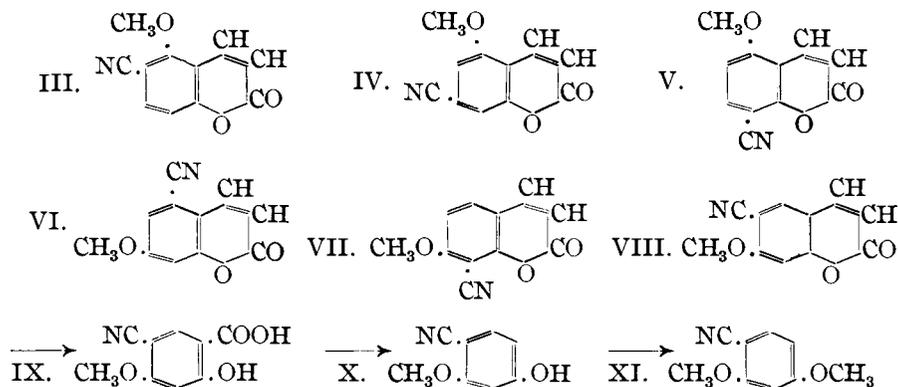
Butenandt und Marten erklären übrigens auch, daß ihre Arbeit nur rein informatorischen Zwecken diene.

Als die Abhandlung der zuletzt genannten Forscher erschien, waren auch wir, wie an anderer Stelle schon gesagt wurde, mit der Konstitutions-Ermittlung der Inhaltsstoffe des *Imperatoria*-Rhizoms beschäftigt. Unsere analytischen Ergebnisse standen mit denen der früheren Bearbeiter nicht in Übereinstimmung; wir fanden vielmehr, daß für das Ostruthin die Formel $C_{19}H_{22}O_3$ in Betracht kommt, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß die Analysenwerte allein keine leichte Entscheidung erlauben. Die Zerewitinoff-Bestimmung zeigte ein aktives Wasserstoff-Atom an, welches durch die Darstellung des schon bekannten Ostruthin-methyläthers⁴⁾ als phenolische Hydroxylgruppe charakterisiert ist. Wir überzeugten uns ferner, daß die Angaben in den älteren Untersuchungen über das Auftreten von Resorcin und Styphninsäure auf Richtigkeit beruhen. Dieses Ergebnis beweist, daß sich in *m*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe ein zweites Sauerstoffatom befindet, das, wie man vermuten konnte, einem Cumarin-Ring angehört; wir haben deshalb das Ostruthin katalytisch hydriert und das Hydrierungsprodukt mit Salpetersäure oxydiert. Während Ostruthin selbst mit diesem Oxydationsmittel keine Bernsteinsäure liefert, trat hier Bernsteinsäure auf, woraus wir, wie in anderen Fällen, auf das Vorhandensein einer Cumarin-Lactongruppe schließen konnten. Als weiteren Beweis haben wir die aufspaltende Methylierung von Ostruthin-methyläther mit Dimethylsulfat und Alkali durchgeführt; das Reaktionsprodukt enthielt, unserer Annahme entsprechend, 2 Methoxylgruppen und war eine Säure, die als eine Zimtsäure formuliert werden mußte.

Bei der katalytischen Hydrierung nahm Ostruthin, wie auch Butenandt fand, die 3 Molen entsprechende Menge Wasserstoff auf, wodurch die Anwesenheit von 3 Doppelbindungen in der Molekel sichergestellt ist, von denen die eine ihren Sitz im Cumarin-Lactonring hat, während die 2 anderen sich in einer aliphatischen Seitenkette befinden müssen. Die Frage nach der Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe und der aliphatischen Seitenkette konnten wir auf folgendem Wege eindeutig festlegen: Wir führten den von Butenandt und Marten durch CrO_3 -Oxydation des Ostruthin-methyläthers erhaltenen Aldehyd $C_{11}H_8O_4$ über das Oxim in ein Cyan-methoxy-cumarin über. Für dieses konnte nur eine der Formeln III–VIII in Betracht gezogen werden. Die erste Auswahl unter diesen Isomeren erlaubte die gemäßigte Oxydation unseres Cyan-methoxy-cumarins mit $KMnO_4$ in Pyridin, wobei unter Aboxydation des Cumarin-Ringes eine Oxy-säure $C_9H_7O_4N$ entstand, die nach der Decarboxylierung und nachfolgenden Methylierung ein Dimethoxy-benzonitril lieferte, welches mit dem 2,4-Dimethoxy-1-cyanbenzol (XI) identisch war⁵⁾. Dieses Ergebnis schloß die Formeln IV, VI und VII für das Abbau-Cyan-methoxy-cumarin aus. Durch die Identifizierung des nach der Decarboxylierung der Säure $C_9H_7O_4N$ erhaltenen Oxy-methoxy-benzonitrils als 4-Oxy-2-methoxy-1-cyanbenzol (X), das wir synthetisch aus dem 4-Oxy-2-methoxybenzaldehyd über sein Oxim durch H_2O -Abspaltung erhielten, schied ferner die Konstitution V für unser Cyan-methoxy-cumarin aus. Nimmt man unter den noch mög-

⁵⁾ E. Späth, K. Klager u. C. Schlösser, B. 64, 2203 [1931].

lichen Isomeren (III und VIII) beispielsweise die Konstitution VIII an, so ergeben sich die Abbaustufen VIII—XI:



Zur Entscheidung zwischen den Formeln III und VIII haben wir die bei der aufspaltenden Methylierung erhaltene Zimtsäure, welche die beiden O-Atome in Form von Methoxygruppen enthält, der Oxydation mittels KMnO_4 unterworfen. Dabei entstand eine krystallisierte Dicarbonsäure, die nach der Methylierung einen Dimethylester lieferte, der mit dem von uns hergestellten Dimethylester der 4,6-Dimethoxy-benzol-1,3-dicarbonsäure identisch war^{5), 6)}. Dieses Ergebnis schließt die Formel III für das Cyan-methoxy-cumarin aus und beweist, daß unser Abbauprodukt als das 6-Cyan-7-methoxy-cumarin (VIII) formuliert werden muß. Es ist daher nicht einzusehen, wieso Butenandt und Marten bei ihren Versuchen das 5-Methoxy-cumarin erhalten konnten. Um unser Ergebnis wegen dieser Unstimmigkeit neuerlich zu prüfen, haben wir auch die Säure IX mit Diazo-methan methyliert und eine Verbindung gewonnen, welche mit dem 2,4-Dimethoxy-5-cyan-benzoesäure-methylester identisch war, der von uns seinerzeit durch eine übersichtliche Synthese gewonnen wurde⁵⁾. Formel VIII ist damit neuerlich als zutreffend erwiesen.

Die in Stellung 6 angeordnete Cyangruppe stammt vom Aldehydrest, der bei der Oxydation der aliphatischen Seitenkette des Ostruthin-methyläthers am Kern verbleibt. Somit muß man sicher annehmen, daß diese Seitenkette gleichfalls die Stellung 6 besetzt. Eine weitere Frage war die Formulierung der aliphatischen Seitenkette und die Lage der noch nicht bestimmten Doppelbindungen. Um zuerst einen experimentellen Beweis für das Vorhandensein eines solchen Restes zu erhalten, haben wir Hexahydro-ostruthin mit H_2O_2 in alkalischer Lösung oxydiert; dabei entstand eine mit Wasserdampf flüchtige Säure, die nach der Analyse ihres Amides als eine Undecansäure betrachtet werden mußte. Da die Aufklärung der Konstitution dieser Säure durch Synthese infolge der großen

⁵⁾ A. Marzin, Journ. prakt. Chem. [2] 138, 107 [1933], gibt in einer jüngst erschienenen Abhandlung an, daß die 4,6-Dioxy-isophthalsäure noch unbekannt sei und beschreibt eine Synthese dieser Verbindung. Wir haben aber⁵⁾ zeigen können, daß die längst bekannte „ α -Reso-dicarbonsäure“ dieser Konstitution entspricht. Aus den dürftigen Angaben von Marzin über seine synthetische Säure („schmilzt bei sehr hoher Temperatur“) kann naturgemäß nicht ersehen werden, ob sie mit der bekannten Verbindung identisch ist.

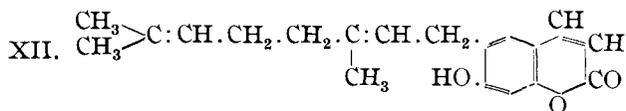
Anzahl der möglichen Isomeren zunächst nicht aussichtsreich war, bemühten wir uns, Spaltprodukte von niedrigerem Molekulargewicht aufzufinden. Das Ostruthin wurde mit KMnO_4 in schwach alkalischer Lösung oxydiert und unter den Produkten eine geringe Menge α -Oxy-isobuttersäure durch Mischprobe identifiziert. Damit war bewiesen, daß die Seitenkette die Verzweigung dieser Säure besitzt. Weiter konnten wir bei der CrO_3 -Oxydation des Ostruthin-methyläthers eine relativ bedeutende Menge Aceton als Dibenzal-aceton nachweisen. Es entstammte offenbar der gleichen Gruppierung wie die α -Oxy-isobuttersäure und zeigte darüber hinaus, daß eine Doppelbindung in folgender Anordnung vorhanden sein muß: $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{C} <$.

Neben dem Aldehyd $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ entstand bei der CrO_3 -Oxydation des Ostruthin-methyläthers ein aus alkalischer Lösung mit Wasserdampf flüchtiges Produkt, das bei $170-173^\circ/746$ mm siedet. Die Annahme, daß ein ungesättigtes Keton vorliegen könnte, wurde durch die katalytische Hydrierung bestätigt, wobei die dem Übergang von $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ in $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$ entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen wurde; das Semicarbazon der hydrierten Verbindung gab in der Mischprobe mit dem Semicarbazon des 2-Methyl-heptanons-(6) keine Depression. Da das bei der CrO_3 -Oxydation von Ostruthin-methyläther aufgefundene Aceton, wie erwähnt, die Lage einer Doppelbindung anzeigte, war auch die Konstitution des ungesättigten Abbau-Ketons als 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) gesichert. Der direkte Vergleich der Semicarbazone dieser beiden Ketone ergab Identität.

Das Auftreten von α -Oxy-isobuttersäure, Aceton und 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) bei der CrO_3 -Oxydation beweist, daß die bei der H_2O_2 -Oxydation von Hexahydro-ostruthin entstehende Säure $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ die Formel der 4,8-Dimethyl-nonansäure-(1) besitzt. Diese bisher unbekannte Verbindung wurde aus dem Tetrahydro-geranyl bromid⁷⁾ über das Cyanid synthetisiert; sowohl der Siedepunkt der Säure als auch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt von Amid, Phenyl-hydrazid und *p*-Tolyl-hydrazid zeigten, daß unsere Abbausäure mit der 4,8-Dimethyl-nonansäure-(1), $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ identisch war.

Mit Rücksicht auf das Entstehen des Aldehyds $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ bei der Oxydation des Ostruthin-methyläthers wäre es naheliegend, die zweite Doppelbindung der Seitenkette in unmittelbarer Nachbarschaft zum Benzolkern anzunehmen; bezüglich des Entstehens von 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) dagegen müßte man annehmen, daß in diesem Falle zuerst eine ungesättigte Fettsäure $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ auftritt, welche durch weitere Oxydation Methyl-heptenon gibt, was jedenfalls abgelehnt werden muß. Falls man sich aber die Doppelbindung an dem Kohlenstoffatom angeordnet denkt, welches die CO-Gruppe des Methyl-heptenons liefert, so ist nicht nur dieses Spaltprodukt leicht zu erwarten, sondern auch das Auftreten des Aldehyds einfach zu erklären.

Damit ist die Konstitution des Ostruthins gemäß Formel XII in allen Einzelheiten gesichert. Die Formel I von Butenandt und Marten,



⁷⁾ N. Ishizaka, B. 47, 2453 [1914].

welche größtenteils spekulativ aufgestellt wurde, ist unserem experimentell begründeten Formelbild einigermaßen ähnlich. Sie unterscheidet sich davon durch das Fehlen eines CH_2 -Restes, die Lage von Doppelbindungen und durch die Stellung der Hydroxylgruppe.

Beschreibung der Versuche.

Ostruthin und einige Umwandlungen desselben.

Unser Präparat wurde durch mehrmaliges Umlösen aus Äther gereinigt und schmolz bei 119° . Es wurde aus der Wurzel in einer Ausbeute von 1.42% erhalten.

3.368 mg Sbst.: 9.470 mg CO_2 , 2.210 mg H_2O . — 3.508 mg Sbst.: 9.819 mg CO_2 , 2.410 mg H_2O . — 3.752 mg Sbst.: 10.515 mg CO_2 , 2.545 mg H_2O (Pregl). — 0.1778 g Sbst.: 15.2 ccm CH_4 (22 $^{\circ}$, 745 mm). — 0.1865 g Sbst.: 18.5 ccm CH_4 (24 $^{\circ}$, 737 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Ber. C 76.46, H 7.44, akt. H 0.338.
Gef. „ 76.69, 76.26, 76.43, „ 7.34, 7.68, 7.58, „ „ 0.351, 0.400.

Bei der Kalischmelze des Ostruthins erhielten wir Resorcin, das durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Den Methyläther des Ostruthins bereiteten wir teils durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Lauge, teils mittels Diazo-methans. Schmp. nach dem Umlösen aus Petroläther 55—55.5 $^{\circ}$.

0.0857 g Sbst.: 0.0659 g AgJ (Zeisel).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Ber. CH_3O 9.94. Gef. CH_3O 10.16.

5 g Ostruthin wurden bei Gegenwart von 0.62 g Pd-Tierkohle in 30 ccm Eisessig hydriert. Die anfangs rasche Aufnahme von Wasserstoff verlangsamte sich nach Verbrauch der für 2 Doppelbindungen berechneten Menge und wurde durch Anwärmen auf etwa 40 $^{\circ}$ beendet. Gesamtverbrauch 1228 ccm, ber. bei 14 $^{\circ}$ und 762 mm 1174 ccm. Die filtrierte Lösung wurde mit Äther verdünnt, mit 3-proz. KHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, getrocknet, filtriert und abgedampft. Rohausbeute: 5.14 g Hexahydro-ostruthin.

0.4 g Hexahydro-ostruthin wurden in 10 ccm eiskühle HNO_3 ($d = 1.52$) eingetragen, nach 12 Stdn. mit H_2O verdünnt und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels ammoniakal. CaCl_2 -Lösung von Oxalsäure befreit, das Filtrat mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert und erwies sich durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt als Bernsteinensäure.

10 g Ostruthin-methyläther wurden in 60 ccm 3.86-proz. Na-Methylat-Lösung 30 Min. erhitzt; nach dem Erkalten wurde in Abständen von je 10 Min. 20-mal immer die 3 Molen entsprechende Menge Dimethylsulfat (9.57 ccm) und 60 ccm der Na-Methylat-Lösung zugesetzt und kräftig geschüttelt, wobei sich die Mischung stark erwärmte. Nach Zusatz von 30 g KOH und 30 ccm H_2O wurde 3 Stdn. gekocht, vom Methylalkohol befreit, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die wäßrige Lösung wurde mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Abdampf-Rückstand (7.56 g) wurde mit Petroläther (Sdp. unter 40 $^{\circ}$) erschöpfend ausgekocht, die Petroläther-Auszüge eingedampft und die ausgeschiedene Zimtsäure aus Äther-Petroläther umkrystallisiert (4.30 g). Schmp. 99—100 $^{\circ}$.

3.253 mg Sbst.: 8.780 mg CO_2 , 2.480 mg H_2O . — 3.000 mg Sbst.: 3.11 ccm n_{30}^{20} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Ber. C 73.21, H 8.19, CH_3O 18.02.
Gef. „ 73.60, „ 8.53, „ 17.87.

Darstellung und Konstitutions-Beweis des 6-Cyan-7-methoxy-cumarins.

Den 7-Methoxy-cumarin-6-aldehyd, den Butenandt und Marten in seiner Konstitution nicht richtig erkannt und als „Methyl-ostruthinaldehyd (IIa)“ beschrieben haben, stellten wir nach folgender abgeänderter Methode dar: 13 g Ostruthin-methyläther wurden in 130 ccm Eisessig gelöst und in 5 Portionen unter zeitweiliger Kühlung mit einer Lösung von 13 g CrO_3 in 20 ccm H_2O oxydiert. Nach 24 Stdn. wurde mit H_2O bis zur Trübung versetzt und weitere 24 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen. Die mit 50-proz. Essigsäure gewaschenen Krystalle wogen exsiccator-trocken 1.454 g. Die Mutterlauge wurde auf 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) verarbeitet (s. u. S. 867 unter „Chromsäure-Oxydation des Ostruthin-methyläthers“). Schmp. des aus CHCl_3 umgelösten 7-Methoxy-cumarin-6-aldehyds bei $252-254^0$ im Vak.-Röhrchen.

3.404 mg Sbst.: 7.985 mg CO_2 , 1.310 mg H_2O . — 2.882 mg Sbst.: 2.50 ccm $n_{30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$. Ber. C 64.69, H 3.95, CH_3O 15.20.
Gef. „ 63.98, „ 4.31, „ 14.95.

Das Oxim dieses Aldehyds stellten wir nach der Vorschrift von Butenandt und Marten dar⁴⁾. 0.60 g Oxim wurden mit 18 ccm Essigsäureanhydrid $2\frac{1}{2}$ Stdn. im Metallbade auf $140-145^0$ erhitzt, dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0.02 mm und $210-220^0$ Luftbad-Temperatur sublimiert (0.47 g). Schmp. des 6-Cyan-7-methoxy-cumarins im Vak.-Röhrchen: 282^0 .

3.443 mg Sbst.: 8.280 mg CO_2 , 1.270 mg H_2O . — 2.082 mg Sbst.: 1.87 ccm $n_{30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 65.65, H 3.51, CH_3O 15.44.
Gef. „ 65.59, „ 4.13, „ 15.48.

Zu einer Lösung von 0.2 g 6-Cyan-7-methoxy-cumarin in 100 ccm Pyridin wurden in kleinen Portionen 0.525 g feingepulvertes KMnO_4 (entsprechend 5 O-Atomen) zugesetzt und mehrere Stdn. auf der Maschine bis zur Entfärbung geschüttelt. Nun wurde das MnO_2 durch KOH ausgeflockt, abgesaugt, mit verd. KOH gewaschen und im Vakuum vom Pyridin befreit. Dann wurde mit wenig wäßrigem SO_2 gelöst und wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in H_2O aufgenommen, mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde in kalter 3-proz. NaHCO_3 -Lösung gelöst, vom unveränderten Lacton abfiltriert, die Bicarbonat-Lösung mit verd. HCl angesäuert und die ausgefallene Säure nach mehrstündigem Stehen abgesaugt. Schmp. der 2-Oxy-4-methoxy-5-cyan-benzoesäure im Vak.-Röhrchen: 236^0 unt. Zers. Ausbeute: 0.162 g.

3.470 mg Sbst.: 0.230 ccm N (19^0 , 749 mm).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.63.

0.03 g dieser Säure wurden mit Diazo-methan methyliert. Das Reaktionsprodukt ging bei 0.01 mm und $160-170^0$ über und wurde aus wenig Äther umkrystallisiert. Schmp. $117-118^0$; die Mischprobe mit synthet. 2.4-Dimethoxy-5-cyan-benzoesäure-methylester⁵⁾ (Schmp. 116^0 bis 117^0) gab keine Depression.

1.442 mg Sbst.: 3.52 ccm $n_{30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$. Ber. CH_3O 42.09. Gef. CH_3O 42.07.

Zur Decarboxylierung wurden 0.059 g 2-Oxy-4-methoxy-5-cyanbenzoesäure in 3.5 ccm Chinolin gelöst und mit 0.1 g Naturkupfer C⁸⁾ 10 Min. im Metallbade auf 235–240° erhitzt. Dann wurde mit 300 ccm Äther verdünnt, filtriert, 3-mal mit je 50 ccm 3-proz. HCl ausgeschüttelt, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde 2-mal bei 0.02 mm und 160–170° (Luftbad) destilliert (0.027 g) und schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther und nochmaliger Sublimation bei 156–157°. Keine Depression mit synthet. 2-Methoxy-4-oxy-1-cyan-benzol (s. u.).

3.052 mg Sbst.: 7.200 mg CO₂, 1.360 mg H₂O.
C₈H₇O₂N. Ber. C 64.40, H 4.73. Gef. C 64.34, H 4.99.

Zur Synthese dieser Verbindung wurden 2.3 g Na-Acetat mit 2.3 g Hydroxylamin-Chlorhydrat in 150 ccm absol. Alkohol gekocht, von NaCl filtriert und mit 1.00 g 2-Methoxy-4-oxy-benzaldehyd⁹⁾ 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Oxim aus der stark eingeeengten Lösung mit Wasser gefällt, abgesaugt und aus wenig Wasser umgelöst. Schmp. des 2-Methoxy-4-oxy-benzaldoxims: 178°. Ausbeute 0.691 g.

3.390 mg Sbst.: 3.63 ccm Na₂S₂O₃.
C₈H₉O₃N. Ber. CH₃O 18.56. Gef. CH₃O 18.44.

0.50 g Oxim wurden mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. auf 140–145° erhitzt, dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 130–140° Luftbad-Temperatur destilliert. Das Destillat wurde 15 Min. mit 5-proz. NaOH auf 50–55° erwärmt, nach dem Verschwinden der Öltröpfchen alkalisch ausgeäthert, dann mit verd. HCl angesäuert und neuerdings mit Äther ausgezogen. Diese Äther-Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, eingedampft und bei 0.01 mm und 160–180° (Luftbad) destilliert. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther lag der Schmp. des 2-Methoxy-4-oxy-1-cyan-benzols beim 156–157°. Ausbeute 0.41 g.

3.486 mg Sbst.: 4.185 ccm Na₂S₂O₃.
C₈H₇O₂N. Ber. CH₃O 20.81. Gef. CH₃O 20.69.

In gleicher Weise wurde aus dem 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyd⁹⁾ das Oxim gewonnen (Schmp. 136–138°) und aus diesem das 2-Oxy-4-methoxy-1-cyan-benzol dargestellt (Schmp. 177–178°).

3.714 mg Oxim: 3.88 ccm Na₂S₂O₃.
C₈H₉O₃N. Ber. CH₃O 18.56. Gef. CH₃O 18.01.

2.876 mg Cyan-benzol: 3.35 ccm Na₂S₂O₃.
C₈H₇O₂N. Ber. CH₃O 20.81. Gef. CH₃O 20.08.

Abbau des Ostruthins zur 4.6-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbon-säure und zur α-Oxy-isobuttersäure.

0.400 g der bei der aufspaltenden Methylierung des Ostruthins erhaltenen Zimtsäure vom Schmp. 99–100° wurden in 200 ccm verd. KOH gelöst und mit 1-proz. KMnO₄-Lösung in Portionen zu 10 ccm oxydiert. Nach einem Verbrauch von insgesamt 360 ccm des Oxydationsmittels (entspr. etwa

⁸⁾ A. F. Shepard, N. R. Winslow u. J. R. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 [1930].

⁹⁾ F. Tiemann u. A. Parrisius, B. **13**, 2354 [1880].

30 O-Atomen) wurde das Mangandioxyd mit NaHSO_3 und Schwefelsäure gelöst und die saure Lösung mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit wenig verd. NH_3 digeriert, die Lösung auf ein kleines Volum eingengt und dann mit HCl (1:1) die 4.6-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonssäure gefällt. Sie schmolz im Vak.-Röhrchen bei 264° (unt. Zers.) (0.109 g).

2.565 mg Stbst.: 4.04 ccm $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$. Ber. CH_3O 27.44. Gef. CH_3O 27.15.

Zur weiteren Identifizierung wurde die Säure mit CH_3N_2 methyliert; der Ester wurde bei 0.01 mm und $160\text{--}170^\circ$ Luftbad-Temperatur übergetrieben und aus wenig Methylalkohol umgelöst. Schmp. $152\text{--}152.5^\circ$; die Mischprobe mit synthet. 4.6-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonssäure-dimethylester zeigte keine Depression.

3.814 mg Stbst.: 7.970 mg CO_2 , 1.980 mg H_2O . — 3.077 mg Stbst.: 8.49 ccm $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6$. Ber. C 56.67, H 5.55, CH_3O 48.83.

Gef. „ 56.99, „ 5.81, „ 47.56.

Die α -Oxy-isobuttersäure erhielten wir bei folgendem Versuche: 2.17 g Ostruthin wurden in 300 ccm sehr verd. KOH gelöst und nach und nach 1040 ccm 1-proz. KMnO_4 -Lösung zugesetzt; nach dem Absaugen wurde angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde in NH_3 gelöst, die Oxalsäure mit CaCl_2 gefällt und die α -Oxy-isobuttersäure nach dem Ansäuern neuerlich mit Äther extrahiert. Der Extrakt ging bei 0.01 mm Druck bis 110° Luftbad-Temperatur über und schmolz nach mehrmaligem Sublimieren (bei $50\text{--}55^\circ$ und 0.01 mm) bei $71\text{--}74^\circ$. Die Mischprobe mit synthet. α -Oxy-isobuttersäure schmolz bei derselben Temperatur.

Oxydation des Hexahydro-ostruthins zur 4.8-Dimethyl-nonansäure-(1) und Synthese dieser Verbindung.

10.0 g Hexahydro-ostruthin wurden in 210 ccm 10-proz. NaOH unter Erwärmen gelöst, abgekühlt und mit 200 ccm H_2O , hernach mit 360 ccm 10-proz. H_2O_2 versetzt. Nach 12 Stdn. wurde mit Wasserdampf destilliert, dann mit Schwefelsäure angesäuert und wieder mit Wasserdampf destilliert. Dieses Destillat enthielt die gewünschte Fettsäure (Aufarbeitung s. u.). Aus dem Rückstand wurden durch Ausäthern 4.6 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen, die in der gleichen Weise oxydiert wurden. Zurückgewonnen wurden 2.10 g, die wieder mit der entsprechenden Menge NaOH und H_2O_2 , das aber diesmal als 30-proz. Lösung angewandt wurde, in Reaktion gebracht und in gleicher Weise aufgearbeitet wurden.

Die vereinigten sauren Dampf-Destillate wurden mit NaCl gesättigt, ausgeäthert und der Äther vorsichtig verdampft. Die Säure wurde zunächst bei 1 mm und $120\text{--}130^\circ$ Luftbad-Temperatur übergetrieben (2.40 g) und dann der Siedepunkt der 4.8-Dimethyl-nonansäure-(1) bestimmt. Er lag unter 10 mm Druck bei $150\text{--}151^\circ$ (Faden ganz im Dampf).

0.132 g der Säure wurden mit 0.3 ccm Thionylchlorid 30 Min. auf $70\text{--}80^\circ$ erwärmt. Das Säure-chlorid ging bei $115\text{--}120^\circ$ Luftbad-Temperatur und 10 mm Druck über; es wurde in 30 ccm ätherischer NH_3 -Lösung eingetragen, mit Wasser ausgeschüttelt und der Äther eingedampft. Das Amid ging bei $110\text{--}130^\circ$ (Luftbad) und 1 mm über und schmolz nach 2-maligem Umlösen aus Wasser bei $79\text{--}81^\circ$ im Vak.-Röhrchen. Im Gemisch mit

dem Amid der synthet. 4.8-Dimethyl-nonansäure-(I) (s. u.), das bei der gleichen Temperatur schmolz, war keine Schmelzpunkts-Depression zu beobachten.

3.716 mg Abbau-Säure-amid: 9.725 mg CO₂, 4.170 mg H₂O. — 5.372 mg Abbau-Säure-amid: 0.349 ccm N (21°, 749 mm).

C₁₁H₂₃ON. Ber. C 71.28, H 12.52, N 7.57.

Gef. „ 71.37, „ 12.56, „ 7.43.

Zur Synthese dieser Säure wurden 5.30 g Tetrahydro-geraniol mit HBr in der Kälte gesättigt, dann 1 Stde. bei 120° und 1 Stde. bei 160° HBr darübergerleitet. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und bei 10 mm und 120–130° Luftbad-Temperatur destilliert (5.60 g). Die ganze Menge des Tetrahydro-geranyl-bromides wurde mit 2.2 g KCN und 12 ccm Alkohol 2 Stdn. im Rohr auf 150–160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert, mit KBr getrocknet und bei 10 mm und 120–130° Luftbad-Temperatur destilliert (3.75 g). Das entstandene Nitril wurde mit 20 ccm HCl (*d* = 1.19) im Rohr 2 Stdn. auf 180° erhitzt, die Lösung ausgeäthert, die Äther-Lösung mit verd. KOH ausgeschüttelt, die alkalische Lösung angesäuert und wieder ausgeäthert. Die synthet. 4.8-Dimethyl-nonansäure-(I) wurde bei 1 mm und 110–130° (Luftbad) übergetrieben (0.979 g). Sie siedet bei 10 mm und 149–151° (Faden ganz im Dampf). Das Amid wurde wie oben über das Säure-chlorid dargestellt. Es schmolz bei 79–81°.

Zur weiteren Charakterisierung der Säure wurde sie auch in das Phenyl-hydrazid und das *p*-Tolyl-hydrazid übergeführt, indem das Säure-chlorid mit 100% Überschuß an dem betreffenden Hydrazin im Vakuum in Xylol-Dampf 2 Stdn. erhitzt wurde. Die Hydrazide gingen bei 1 mm und 170° (Luftbad) über. Ausbeuten rd. 70% d. Th. Das Phenyl-hydrazid schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 113–114°, das *p*-Tolyl-hydrazid bei 119.5–120°. — Auch aus der Abbausäure wurden diese Hydrazide dargestellt; sie schmolzen bei der gleichen Temperatur und zeigten bei der Mischprobe keine Depression.

5.880 mg Abbausäure-Phenyl-hydrazid: 0.499 ccm N (17°, 749 mm).

C₁₇H₂₈ON₂. Ber. N 10.14. Gef. N 9.82.

Chromsäure-Oxydation des Ostruthin-methyläthers.

1.00 g Ostruthin-methyläther wurde in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 0.896 g CrO₃ in 10 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt. Nach 3 Tagen wurde im Kältegemisch mit KOH (1:1) alkalisch gemacht und die Lösung mit Wasserdampf destilliert, wobei etwa 5 ccm aufgefangen wurden. Zu diesem Destillat fügten wir 0.3 g Benzaldehyd, Alkohol bis zur Lösung und dann 2 Tropfen konz. KOH hinzu. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt (0.46 g). Das Dibenzal-aceton schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol-Wasser bei 112–113°. Keine Depression mit einem Vergleichs-Präparat.

Zur Gewinnung von 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) wurde die Mutterlauge von der Gewinnung des 7-Methoxy-cumarin-6-aldehyds (s. S. 864 „Darstellung und Konstitutionsbeweis des 6-Cyan-7-methoxy-cumarins“) mit KOH unter Eiskühlung neutralisiert und die schwach alkalische Lösung mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Das 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) zeigte bei 746 mm den Sdp. 170–173°. Ausbeute 0.230 g.

0.195 g des Ketons nahmen in Eisessig bei Gegenwart von 0.1 g 17-proz. Pd-Tierkohle die ber. Menge Wasserstoff auf. Nun wurde alkalisch ge-

macht und das hydrierte Keton mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit 0.24 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 0.22 g Kaliumacetat geschüttelt, nach mehreren Stdn. abgesaugt und der Niederschlag bei 0.003 mm und 140—145° Luftbad-Temperatur sublimiert. Der Schmp. des 2-Methyl-heptanon-(6)-Semicarbazons lag bei 156—157°. Keine Depression mit dem Semicarbazon von synthetischem 2-Methyl-heptanon-(6), welches aus $\text{CH}_3 \cdot \text{ZnJ}$ und dem Chlorid der 4-Methyl-pentansäure (Isocaprinsäure) gewonnen wurde, sowie mit dem Semicarbazon von Dihydro-methyl-heptanon.

3.797 mg Sbst.: 8.160 mg CO_2 , 3.595 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ON}_3$. Ber. C 58.32, H 10.34. Gef. C 58.61, H 10.59.

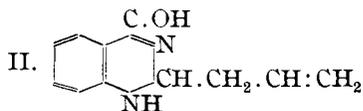
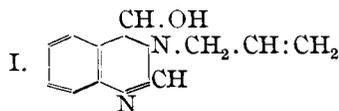
0.1 g des nicht-hydrierten Abbau-Ketons wurde in wäßriger Suspension in das Semicarbazon verwandelt. Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Äther: 137°. Dieses Semicarbazon war nach der Mischprobe mit dem Semicarbazon des 2-Methyl-hepten-(2)-ons-(6) aus Citral¹⁰⁾ identisch.

165. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Über die Identität von Peganin mit Vasicin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 4. April 1934.)

Das in den Laboratorien der Firma E. Merck (Darmstadt) aus den Mutterlagen der Harmala-Alkaloide isolierte Peganin entspricht nach den von uns kürzlich veröffentlichten Versuchs-Ergebnissen der Konstitutionsformel I¹⁾. Eine etwas andere Formel (II) wurde dem Alkaloid von *Adhatoda vasica* Nees., dem Vasicin, zugeschrieben²⁾. Wir haben wegen der weitgehenden Ähnlichkeit der beiden Basen ihre Identität für möglich gehalten¹⁾. Durch das Entgegenkommen der Firma E. Merck erhielten wir etwas Vasicin und sind dadurch in der Lage, die Ergebnisse des direkten Vergleiches mitzuteilen.



Kleine Mengen von Peganin und Vasicin wurden bei 0.006 mm Druck und 180—185° Luftbad-Temperatur sublimiert. Beide Basen zeigten den Schmelzpunkt (alle in dieser Arbeit angeführten Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte wurden im Vakuum-Röhrchen bestimmt) 211—212° unter geringer Verfärbung; der Misch-Schmelzpunkt der sublimierten Basen zeigte

¹⁰⁾ F. Tiemann u. F. W. Semmler, B. **26**, 2708 [1893].

¹⁾ E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

²⁾ T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2740 u. fr.