

146. Ernst Späth und Matthias Pailer: Synthese des Xanthotoxins (XVII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 4. März 1936.)

Das Xanthotoxin, $C_{12}H_8O_4$, wurde vor etwa 25 Jahren von Thoms und Prieß¹⁾ neben dem isomeren Bergapten in den Fruchtschalen von *Fagara xanthoxyloides* aufgefunden und später noch in anderen Pflanzen, gleichfalls Rutaceen, nachgewiesen, so in *Ruta bracteosa* und *Ruta chalepensis*²⁾. Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Pomeranz³⁾ konnte Thoms für das Xanthotoxin und für das Bergapten, welche für Fische und Frösche giftig sind, die Formeln I bzw. II aufstellen³⁾, welche diese Naturstoffe als die ersten bekannten Derivate eines Furo-cumarins charakterisieren. Diese Formeln, gegen die nur selten Bedenken geäußert wurden, konnten Wessely und Kallab⁴⁾ durch die Oxydation zur Furan-2.3-dicarbonensäure weiter beweisen. Als komplizierte Furo-cumarin-Derivate haben wir das Peucedanin und das Oreoselon⁵⁾ erkannt, ferner das Imperatorin⁶⁾, Iso-imperatorin⁷⁾, Oxy-peucedanin⁸⁾ und Ostruthol⁹⁾. Die Konstitution der Furo-cumarine Pimpinellin, Iso-pimpinellin und Isobergapten wurde von F. Wessely mit Kallab⁴⁾ bzw. mit Nadler¹⁰⁾ ermittelt. Schließlich erwies sich das von uns¹¹⁾ entdeckte Angelicin als das erste einfache Furo-cumarin, welches in der Natur vorkommt.

Somit hat die analytische Durchforschung dieser Stoffklasse viele gut gesicherte Ergebnisse geliefert, welche zu synthetischen Versuchen anregten. Als erster hat sich P. Karrer¹²⁾ in sehr bemerkenswerten Arbeiten diesem Gebiete zugewandt. Er ging dabei von Verbindungen aus, welche den Cumarin-Ring enthielten, in denen also der Furan-Kern schon vorhanden war, und versuchte nun, durch Einführung einer Aldehydgruppe und Anwendung der Perkinischen Reaktion das Cumarin-System anzugliedern. Es gelang jedoch in den geprüften Fällen, welche das 6-Oxy-cumarin, das 6-Oxy-3-methyl-cumarin, das 6-Oxy-3.4-dimethyl-cumarin und das 6-Oxy-3-methyl-cumaran betrafen, nicht, zu dem gewünschten Ziele zu kommen, da wohl die Einführung der CHO-Gruppe durchführbar war, der erhaltene Aldehyd aber unter den gewählten Bedingungen zu einer Zimtsäure (z. B. III) umgesetzt werden konnte, welche keinerlei Neigung zum Cumarin-Ringschluß aufwies.

¹⁾ H. Thoms, Chem.-Ztg. **34**, 1279 [1910]; H. Prieß, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **21**, 267 [1911].

²⁾ W. Brandt, C. **1915** II, 1199.

³⁾ C. Pomeranz, Monatsh. Chem. **12**, 379 [1891], **14**, 28 [1893]; H. Thoms u. E. Baetcke, B. **45**, 3705 [1912].

⁴⁾ F. Wessely u. F. Kallab, Monatsh. Chem. **59**, 161 [1932].

⁵⁾ E. Späth, K. Klager u. C. Schlösser, B. **64**, 2203 [1931]; E. Späth u. K. Klager, B. **66**, 749 [1933].

⁶⁾ E. Späth u. H. Holzen, B. **66**, 1137 [1933].

⁷⁾ E. Späth u. L. Kahovec, B. **66**, 1146 [1933].

⁸⁾ E. Späth u. K. Klager, B. **66**, 914 [1933].

⁹⁾ E. Späth u. A. v. Christiani, B. **66**, 1150 [1933].

¹⁰⁾ F. Wessely u. F. Nadler, Monatsh. Chem. **60**, 141 [1932].

¹¹⁾ E. Späth u. O. Pesta, B. **67**, 853 [1934].

¹²⁾ P. Karrer, A. Glattfelder u. Fr. Widmer, Helv. chim. Acta **3**, 541 [1920]; P. Karrer, A. Rüdinger, A. Glattfelder u. L. Waitz, Helv. chim. Acta **4**, 718 [1921].

Da somit die Synthese dieser Verbindungen große Schwierigkeiten bereitete, hat kürzlich D. B. Limaye¹³⁾ 4-Methyl-cumarine als Ausgangsmaterial für Furo-cumarine gewählt, in die er einen gleichfalls alkylierten Furanring einführte. Die von Limaye ins Auge gefaßte Übertragung dieser Methode auf natürliche Furo-cumarine hat dieser Autor nicht beschrieben¹⁴⁾.

Die erste Synthese eines natürlichen Furo-cumarins, des Angelicins (IV), erreichten E. Späth und M. Pailer¹⁵⁾ durch Erhitzen von Umbelliferon-natrium mit Brom-acetal, an die sie noch eine zweite Darstellung¹⁶⁾ dieser Verbindung, die mit besseren Ausbeuten verlief, anschlossen.

Die Synthese des Xanthotoxins hatte eine Untersuchung von Yamashita¹⁷⁾ zur Aufgabe. Er konnte aus dem bekannten ω -Chlor-gallacetophenon eine Verbindung erhalten, die der Formel V entsprach. Ihre Umwandlung in Xanthotoxin wurde aber nicht erreicht. Wir haben seit längerer Zeit eine Reihe von Versuchen zur Synthese des Xanthotoxins durchgeführt und zunächst zahlreiche formelgemäß aussichtsvolle Wege ohne den gewünschten Erfolg beschritten. Nach Überwindung von mancherlei Schwierigkeiten haben wir schließlich eine Methode gefunden, welche uns die Synthese des Xanthotoxins mit ziemlich guten Ausbeuten ermöglichte und verallgemeinerungs-fähig zu sein scheint.

Als Ausgangsmaterial diente uns das schon vor längerer Zeit von M. v. Nencki¹⁸⁾, ferner von W. Feuerstein und K. Brass¹⁹⁾ beschriebene 6.7-Dioxy-cumaranon. Diese Verbindung (VI) wurde mit Pd-Tierkohle katalytisch hydriert, wobei in guter Ausbeute das 6.7-Dioxy-cumaran vom Schmp. 112° erhalten wurde (VII). Die Cumarane sind gegen Schwefelsäure beständiger als die Cumarone und die Cumarane, so daß zu erwarten war, daß die Pechmannsche Synthese im vorliegenden Falle Aussicht auf Erfolg haben wird. Tatsächlich entstand bei der Einwirkung von Äpfelsäure und Schwefelsäure auf das von uns erhaltene 6.7-Dioxy-cumaran in 30-proz. Ausbeute eine bei 202° schmelzende Verbindung, die gemäß der vorgenommenen Synthese und den Analysen-Ergebnissen Dihydro-xanthotoxol (Formel VIII) sein mußte. Methylierung mit Diazomethan gab in glatter Reaktion Dihydro-xanthotoxin (IX), das bei 163° schmolz. Bei der katalytischen Dehydrierung des Dihydro-xanthotoxins bei 170° mit Pd wurde der Dihydro-furan-Ring in den echten Furan-komplex umgewandelt und in 13-proz. Ausbeute synthetisches Xanthotoxin erhalten (Formeln VI—IX—I).

Das synthetische Xanthotoxin schmolz wie der Naturstoff bei 146°, gab richtige Analysen-Werte und zeigte im Gemisch mit natürlichem Xanthotoxin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Wir hoffen, daß sich durch Variation des zur Bereitung des Cumaranonens dienenden Phenols auch die Isomeren des Xanthotoxins und verwandte Verbindungen erhalten lassen werden.

¹³⁾ D. B. Limaye, B. **65**, 375 [1932], **67**, 12 [1934].

¹⁴⁾ Ähnliche Verbindungen haben J. N. Rây, S. S. Silooja u. V. R. Vaid, Journ. chem. Soc. London **1935**, 813, erhalten.

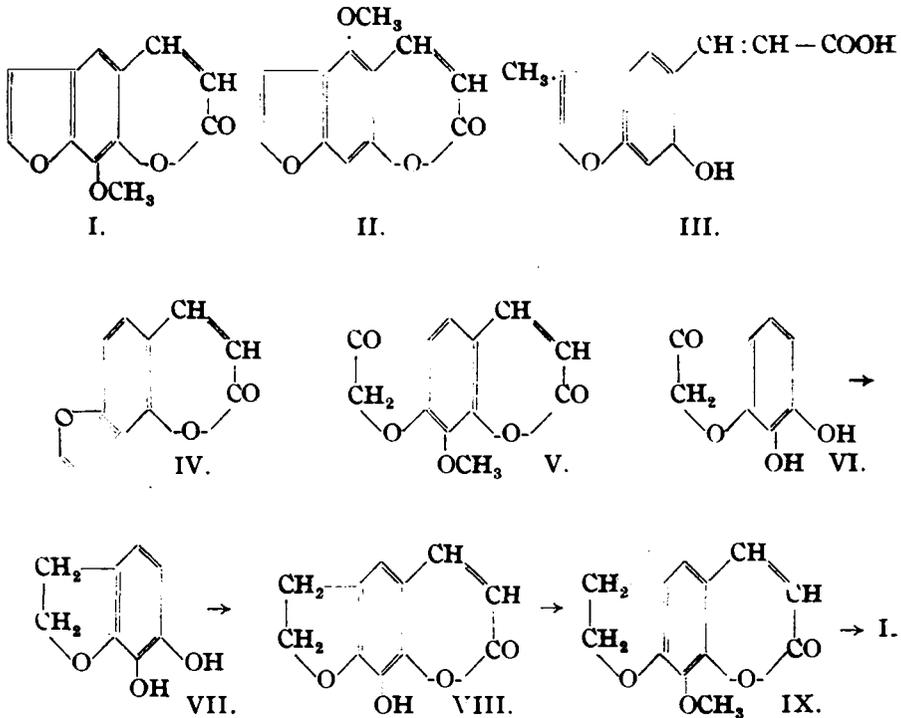
¹⁵⁾ B. **67**, 1212 [1934].

¹⁶⁾ B. **68**, 940 [1935].

¹⁷⁾ Science. Rep. Tôhoku Imp. Univ. [1] **24**, 202 [1935]; C. **1936** I, 337.

¹⁸⁾ M. v. Nencki, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **25**, 122; B. **26**, Ref., 588 [1893].

¹⁹⁾ B. **37**, 817 [1904].



Wessely und Kallab⁴⁾ haben die Umwandlung des Xanthotoxins in Iso-pimpinellin durchgeführt. Durch die von uns beschriebene Synthese des Xanthotoxins ist somit auch das Iso-pimpinellin synthetisch zugänglich.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von 6,7-Dioxy-cumaran (VII).

3 g 6,7-Dioxy-cumaranon^{18) 19)} (VI) wurden in 30 ccm Eisessig in der Hitze möglichst gelöst und bei 40—45° mit Pd-Tierkohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 812 ccm Wasserstoff (ber. 810 ccm, 0°, 760 mm) wurde mit Äther verdünnt, vom Katalysator filtriert, nach dem Vertreiben des Äthers vom Eisessig im Vakuum befreit und bei 0.02 mm und 150° (Luftbad) destilliert.

Bei 3 solchen Versuchen wurden insgesamt 5.29 g eines bei 100° unscharf schmelzenden Rohproduktes erhalten, das sich durch Umlösen aus Äther und Petroläther in 3.18 g 6,7-Dioxy-cumaran, 0.32 g einer bei 132° schmelzenden, nicht weiter untersuchten Verbindung und 1.78 g eines nicht krystallisierenden Gemisches trennen ließ. Das reine 6,7-Dioxy-cumaran (VII) schmolz bei 112°.

4.129 mg Sbst.: 9.655 mg CO₂, 2.085 mg H₂O (Pregl).

C₈H₆O₃. Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 63.77, H 5.65.

Cumarin-Ringschluß zum Dihydro-xanthotoxol (VIII).

1 g 6.7-Dioxy-cumaran wurde mit 1 g Äpfelsäure und 4 g konz. Schwefelsäure unter ständigem Rühren im Metallbade auf 120° erhitzt, bis das anfangs lebhaft schäumte aufhörte. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, mit Äther extrahiert und der Extrakt aus wenig Wasser umgelöst. Das erhaltene 4'.5'-Dihydro-xanthotoxol (VIII) sublimierte bei 0.1 mm und 190–200° Luftbad-Temperatur und schmolz bei 202°. Ausbeute 0.390 g.

4.684 mg Sbst.: 11.050 mg CO₂, 1.590 mg H₂O.

C₁₁H₈O₄. Ber. C 64.69, H 3.95. Gef. C 64.34, H 3.80.

Methylierung und Dehydrierung zum synthet. Xanthotoxin.

0.54 g Dihydro-xanthotoxol (VIII) wurden in 20 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazo-methan-Lösung 15 Min. stehen gelassen. Dann wurde mit Chloroform verdünnt, mit Wasser ausgeschüttelt, die Chloroform-Schicht mit NaCl getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 190° (Luftbad) destilliert. Nach dem Umlösen aus Methylalkohol schmolz das 4'.5'-Dihydro-xanthotoxin (IX) bei 163°. Es war in Äther und kaltem Methylalkohol schwer, in Chloroform leicht löslich. Ausbeute 0.536 g.

4.777 mg Sbst.: 11.545 mg CO₂, 1.960 mg H₂O. — 3.912 mg Sbst.: 3.27 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

C₁₄H₁₀O₄. Ber. C 66.03, H 4.62, CH₃O 14.22.

Gef. „ 65.91, „ 4.59, „ 14.43.

Zur Dehydrierung wurden 0.25 g Dihydro-xanthotoxin (IX) mit 0.25 g frisch gefälltem Pd-Mohr 20 Min. auf 170° (Metallbad) erhitzt. Durch Hochvakuum-Destillation bei 0.05 mm und 180° (Luftbad) wurde vom Pd getrennt und das synthet. Xanthotoxin aus Wasser und dann aus Methylalkohol umgelöst. Schmp. und Mischprobe mit natürlichem Xanthotoxin: 146°. Ausbeute 0.033 g. Das synthet. Xanthotoxin gab folgende Analysenwerte:

4.756 mg Sbst.: 11.665 mg CO₂, 1.695 mg H₂O. — 2.743 mg Sbst.: 2.33 ccm n₃₀-Na₂S₂O₃.

C₁₄H₈O₄. Ber. C 66.65, H 3.73, CH₃O 14.35.

Gef. „ 66.89, „ 3.99, „ 14.65.