

0.112 g Benzoyl-Derivat wurden in 30 ccm Wasser, enthaltend 0.3 ccm konz. Schwefelsäure, gelöst und mit $n/_{10}$ -KMnO₄ in Portionen von 2 ccm bei 15—20° versetzt. Nach Verbrauch der $6\frac{1}{2}$ O-Atomen entsprechenden Menge wurde unterbrochen, obwohl keine Stabilität zu beobachten war, und die gesamte Lösung samt dem Braunstein im Extraktor mit Äther erschöpft. Der Extrakt wurde bei 0.01 mm fraktioniert: Zuerst gingen bei 110° (Luftbad-Temperatur) 0.0108 g Benzoesäure über, die durch den Schmp. (118—119°) und die Mischprobe identifiziert wurden; bei 130° folgten 0.0330 g Nicotinsäure (Schmp. 232—234° im Vak.-Röhrchen, Mischprobe). Als Nachlauf wurde bis 200° eine ölige Fraktion aufgefangen, die nach öfterem Umlösen aus Äther unter Druck und Hochvakuumdestillation bei 187—189° schmolz und sich durch die Mischprobe als Hippursäure erwies.

Drehung von Anabasin (als Salz): 34.0 mg Base, 1 Äquiv. HCl, auf 2 ccm aufgefüllt: $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : +0.20°, $[\alpha]_D^{25}$: +23.5°.

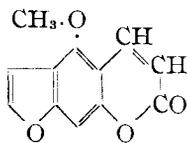
32.9 mg Base, 2 Äquiv. HCl, auf 2 ccm aufgefüllt: $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : +0.17°, $[\alpha]_D^{25}$: +20.7°.

49. Ernst Späth, Fritz Wessely und Günther Kubiczek: Synthese des Allo-bergaptens (XXII. Mittel.¹⁾ über natürliche Cumarine).

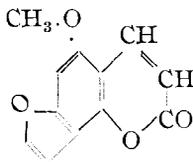
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1936.)

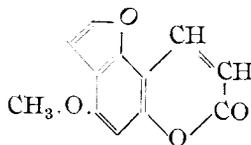
Vom Phloroglucin leiten sich drei isomere Methoxy-furocumarine ab, von denen zwei, nämlich das Bergapten (I) und das Iso-bergapten (II), als Naturstoffe aufgefunden worden sind. Das dritte Isomere (III) wollen wir als Allo-bergapten bezeichnen.



I.



II.



III.

Während die Konstitutionsermittlung des Bergaptens²⁾ und des Iso-bergaptens vor einiger Zeit durchgeführt werden konnte, hat die Synthese dieser Verbindungen trotz zahlreicher Bemühungen verschiedener Autoren bisher keinen Erfolg gehabt. Indes gelang aber die Synthese einiger anderer natürlicher Furo-cumarine: So haben E. Späth und M. Pailer³⁾ das Angelicin und das Psoralen, welche die Stammringssysteme der bekannten natürlichen Furo-cumarine sind und auch in mehreren Pflanzen als Naturstoffe

¹⁾ Als XXI. Mittel. dieser Reihe zählen wir die Arbeit über die Identität von Ficusin mit Psoralen, B. 70, 73 [1937].

²⁾ Eine möglichst vollständige Literaturzusammenstellung eigener und fremder Arbeiten über natürliche Cumarine findet man bei E. Späth, Monatsh. Chem. 69, 75 [1936].

³⁾ B. 67, 1212 [1934]; 68, 940 [1935]; 69, 767 [1936].

vorkommen, synthetisch dargestellt und überdies auch das dem Bergapten isomere Xanthotoxin synthetisieren können. Ferner sind noch einige Partial-synthesen in der Furocumarin-Reihe zu erwähnen, nämlich die des Iso-pimpinellins und des Imperatorins²⁾.

Unsere Bemühungen auf diesem Gebiete, welche schon längere Zeit zurückliegen, haben nun dazu geführt, daß wir das dritte mögliche Isomere dieser Phloroglucin-Derivate, das Allo-bergapten, welches bisher nicht bekannt war, erhalten haben.

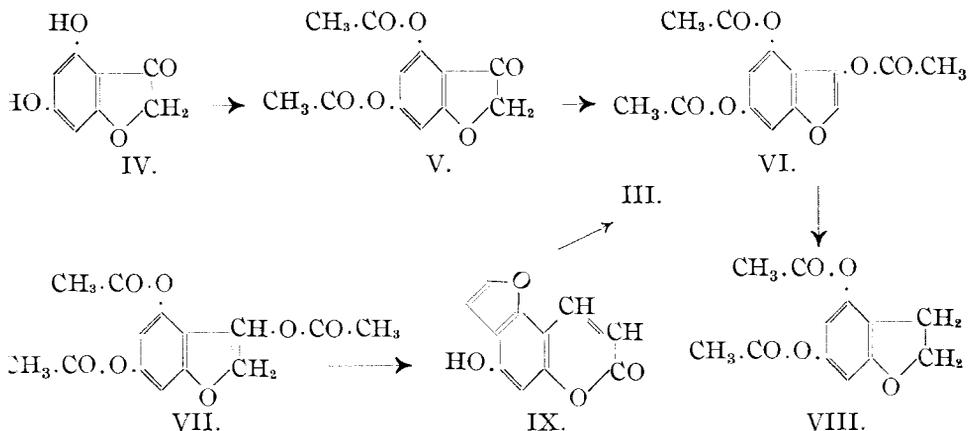
Für die Synthese der Furo-cumarine stehen prinzipiell zwei Wege offen, je nachdem, ob zuerst der Cumarinring oder der Cumaronring aufgebaut wird. Im vorliegenden Fall haben wir den letztgenannten Weg vorgezogen. Wir gingen vom 4.6-Dioxy-cumaranon (IV) aus, welches durch die Arbeit von A. Sonn⁴⁾ eine leicht zugängliche Verbindung ist. Das Cumaranon-Ringsystem vermag in zwei tautomeren Formen zu reagieren, von denen die Enol-Form durch die Darstellung des Enol-acetats leicht festgelegt werden kann. Wir hofften an dieses Enol-acetat zwei Wasserstoffatome anzulagern und so das Acetat eines Cumaranolis zu erhalten, welches durch Wasser-Abspaltung leicht den echten nicht hydrierten Furankern ausbilden konnte. Die Acetylierung des 4.6-Dioxy-cumaranons erwies sich als verwickelter, als man zunächst erwarten konnte. Je nach den Bedingungen der Reaktion erhielt man verschiedene Produkte: Bei besonders energischer Einwirkung von Essigsäure-anhydrid eine Verbindung vom Schmp. 173⁰, die wir nicht näher untersucht haben, unter milderer Bedingungen das Diacetyl-Derivat V vom Schmp. 125⁰, das offenbar schon Sonn in Händen hatte, und schließlich auch das von uns gewünschte Triacetyl-Produkt der Formel VI, das 3.4.6-Triacetoxy-cumaron, das bei 104⁰ schmolz. Letztere Verbindung konnte aus dem 4.6-Dioxy-cumaranon direkt oder über das 4.6-Diacetoxy-cumaranon dargestellt werden. Da unter Umständen auch Gemische der verschiedenen Acetylierungsprodukte auftraten, hat die Ausarbeitung geeigneter Darstellungsmethoden für die einzelnen Acetyl-derivate ausführliche Untersuchungen erfordert. Durch katalytische Hydrierung ging das 3.4.6-Triacetoxy-cumaron (VI) in das 3.4.6-Triacetoxy-cumaran (VII) über, das z. Tl. zum 4.6-Diacetoxy-cumaran (VIII) weiterhydriert wurde. Das 3.4.6-Triacetoxy-cumaran (VII) ließ sich aus dem rohen Hydrierungsprodukt in guter Ausbeute isolieren und zeigte dann den Schmp. 81⁰. Zur Weiterverarbeitung wurde das rohe Hydrierungsprodukt mit Na-Formyl-essigester kondensiert, um den Lactonkomplex des Cumarinringes anzugliedern. Hierbei wurden die Acetylreste abgesprengt. Bei der nun folgenden Hochvakuumdestillation wurde durch Abspaltung von Wasser am Furankomplex ein echter Furanring ausgebildet und ein krystallisiertes Sublimat erhalten, das ein Gemisch von Oxy-furocumarinen vorstellte. Durch Behandeln dieses Produktes mit Diazomethan und Umlösen aus Methanol wurde eine bei 207⁰ schmelzende Verbindung erhalten, die mit Rücksicht auf die durchgeführte Synthese und die gewonnenen Analysenzahlen ein Methoxy-furocumarin sein mußte. Der erhaltene Stoff war aber weder identisch mit Bergapten, das bei 191⁰ flüssig wird, noch lag Iso-bergapten vor, das den Schmp. 222⁰ zeigt. Es konnte daher nur angenommen werden, daß es sich bei der bei 207⁰ schmelzenden Verbindung um Allo-

4) B. 50, 1262 [1917].

bergaptens (III) handle. Diese Annahme ließ sich noch dadurch bestätigen, daß bei der Oxydation der synthetischen Verbindung mit H_2O_2 Furan-2.3-dicarbonsäure erhalten wurde, und daß die Verbindung gegenüber Alkalien die typischen Eigenschaften eines Cumarins aufwies. Überdies konnte durch die Mikrohydrierung nach der Methode von H. Bretschneider und G. Burger⁵⁾ die Anwesenheit von 2 Doppelbindungen festgestellt und ein Tetrahydro-Derivat vom Schmp. 183° erhalten werden.

Zu Vergleichszwecken haben wir das Tetrahydro-bergaptens (Schmp. 115°) und das Tetrahydro-isobergaptens (Schmp. 166°) dargestellt, die vom Hydrierungsprodukt unserer synthetischen Verbindung verschieden waren.

In den Mutterlaugen vom Allo-bergaptens befanden sich noch verschiedene Verbindungen. Wir waren bisher nicht imstande, Bergaptens oder Iso-bergaptens daraus zu isolieren. Eine Fraktion, deren Zusammensetzung etwa einem Dihydro-bergaptens entsprach, wurde zur Feststellung ihrer Konstitution weiter hydriert und hierbei nach dem Umlösen reines Tetrahydro-bergaptens erhalten. Man kann also annehmen, daß in den Mutterlaugen entweder Bergaptens oder Dihydro-bergaptens (durch Überhydrierung des Ausgangsmaterials) vorhanden sein muß. Über weitere Versuche zur Synthese von Bergaptens und Iso-bergaptens soll bald berichtet werden.



Beschreibung der Versuche.

Darstellung und Acetylierung von 4.6-Dioxy-cumaranon (IV).

Diese Verbindung wurde nach der Vorschrift von Sonn dargestellt und isoliert. Die Ausbeute betrug unter Berücksichtigung der aus der Mutterlauge mit Äther extrahierbaren Anteile 72% d. Th. Schmp. im Vak.-Röhrchen 258° (unt. Zers.).

1 g 4.6-Dioxy-cumaranon wurde mit 17.3 ccm frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid 1 Stde. in siedenden Wasserbade erhitzt. Nachdem das Anhydrid im Vak. abdestilliert worden war, haben wir den Rückstand bei 130—155°/0.03 mm (Luftbad-Temperatur) destilliert. Diese Fraktion

⁵⁾ Im Druck.

krystallisierte alsbald. Wir lösten sie in Äther und erhielten durch Versetzen mit Petroläther 1.15 g 4.6-Diacetoxy-cumaranon (V), das nach nochmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 125° schmolz.

3.659 mg Sbst.: 7.660 mg CO₂, 1.260 mg H₂O (Pregl). — 4.662 mg Sbst.: 3.61 ccm n_{100} -Na₂S₂O₃ (Friedrich u. Rappaport).

C₁₂H₁₀O₆. Ber. C 57.58, H 4.03, CH₃CO 34.40.

Gef. „ 57.10, „ 3.85, „ 33.32.

1 g 4.6-Diacetoxy-cumaranon (V) wurde unter Feuchtigkeitsabschluß mit 17.3 ccm reinem Essigsäure-anhydrid und einigen Tropfen Acetylchlorid 1 Stde. im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand bei 130—150°/0.03 mm (Luftbad) destilliert, wobei ein farbloses Öl erhalten wurde, das rasch krystallisierte (1.126 g). Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther lagen 0.814 g 3.4.6-Triacetoxy-cumaron (VI) vom Schmp. 104° vor.

3.194 mg Sbst.: 6.705 mg CO₂, 1.215 mg H₂O. — 3.320 mg Sbst.: 3.38 ccm n_{100} -Na₂S₂O₃.

C₁₄H₁₂O₇. Ber. C 57.52, H 4.14, CH₃CO 44.17.

Gef. „ 57.29, „ 4.26, „ 43.80.

0.2 g 4.6-Dioxy-cumaranon wurden mit 4 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. gekocht, im Vak. eingedampft und bei 170—190°/0.03 mm (Luftbad) destilliert. Das erhaltene Öl (0.275 g) gab beim Kochen mit Äther Krystalle, die nach dem Umlösen aus Benzol bei 172—173° schmolzen. Die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

3.775 mg Sbst.: 7.895 mg CO₂, 1.445 mg H₂O.

Gef. C 57.04, H 4.28.

50 mg der bei 172—173° schmelzenden Verbindung wurden mit 15 ccm 3-proz. Schwefelsäure 8 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt; dann wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt aus Wasser umgelöst. Schmp. 256° im Vak.-Röhrchen, keine Depression im Gemisch mit 4.6-Dioxy-cumaranon.

In ähnlicher Weise wurde auch das 3.4.6-Triacetoxy-cumaron verseift und wieder das bei 256° schmelzende 4.6-Dioxy-cumaranon erhalten.

Hydrierung des 3.4.6-Triacetoxy-cumarons.

1 g der Verbindung VI wurde in 22 ccm Eisessig mit 0.4 g Pd-Mohr hydriert. Nach 38 Min. waren 84.4 ccm H₂ (0°, 760 mm) aufgenommen, was einem Überschuß von 10% entspricht. Nun wurde, obwohl die Wasserstoff-Aufnahme nicht zum Stillstand gekommen war, unterbrochen, vom Katalysator filtriert und in Wasser aufgenommen. Die mit NaHCO₃ neutralisierte Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Das rohe 3.4.6-Triacetoxy-cumaron (VII) war ölig und wog 0.943 g. Zur Analyse wurde aus Petroläther-Äther krystallisieren gelassen. Schmp. 81°.

2.952 mg Sbst.: 6.225 mg CO₂, 1.285 mg H₂O. — 3.786 mg Sbst.: 3.88 ccm n_{100} -Na₂S₂O₃.

C₁₄H₁₄O₇. Ber. C 57.12, H 4.80, CH₃CO 43.88.

Gef. „ 57.51, „ 4.87, „ 44.10.

Cumarinringschluß und Methylierung.

3 g rohes Triacetoxy-cumaron wurden im Bombenrohr mit 3.524 g Na-Formyl-essigester, 10 ccm absol. Alkohol, 14.1 ccm 5-proz. Na-Methylat und 5 ccm absol. Alkohol in der angegebenen Reihenfolge ver-

setzt. Dann wurde die Bombe im Vak. zugeschmolzen und unter zeitweiligem Schütteln auf der Maschine 46 Stdn. bei 15—20°, dann 30 Min. bei 100° belassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser versetzt und zeigte, besonders in verd. Lösung, grünliche Fluorescenz. Durch Zufügen von 50 ccm 2-n. HCl wurde das rohe Allo-bergaptol (IX) gefällt und die Mutterlauge noch mit Chloroform ausgezogen. Das Allo-bergaptol wog nach dem Sublimieren (in 2 Portionen) bei 200—230°/0.03 mm (Luftbad-Temperatur) 1.167 g.

Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in 80 ccm absol. Methanol gelöst und mit einer aus 10 ccm Nitroso-methylurethan bereiteten ätherischen Diazomethan-Lösung methyliert. Beim Vertreiben des Äthers schied sich aus dem verbliebenen Methylalkohol der Hauptteil des Allo-bergaptens aus, das nach Sublimieren bei 140—160°/0.03 mm (Luftbad) und Umlösen aus Methanol bei 207° schmolz (0.425 g). Die methylalkohol. Mutterlaugen gaben nach dem Eindampfen, Hochvakuumdestillation und neuerlichen Umlösen aus Methylalkohol (Mutterlaugen davon: M) weitere Mengen Allo-bergapten, wodurch die Ausbeute auf 0.540 g stieg.

3.681 mg, 3.479 mg Sbst.: 9.025 mg, 8.515 mg CO₂, 1.355 mg, 1.250 mg H₂O. — 5.400 mg Sbst.: 4.49 ccm $n_{D,30}$ -Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck-Brecher).

C₁₂H₈O₄. Ber. C 66.65, H 3.73, CH₃O 14.35.
Gef. „, 66.87, 66.75, „, 4.12, 4.02, „, 14.33.

Die Mutterlaugen M wurden im Hochvak. destilliert und erst aus Äther, dann aus Benzol umgelöst. Nach nochmaliger Hochvakuumdestillation lag der Schmp. bei 160—167°. Dieses Rohprodukt wurde analysiert.

3.918 mg Sbst.: 9.500 mg CO₂, 1.545 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₄. Ber. C 66.03, H 4.62. Gef. C 66.13, H 4.41.

Es lagen also offenbar im wesentlichen Dihydro-bergapten oder Isomere vor. 21.302 mg davon wurden der Mikrohydrierung nach H. Bretschneider und G. Burger in Eisessig mit Pd-Mohr unterworfen. Sie nahmen bei 19.6°/746.5 mm 3457 cmm Wasserstoff auf, d. i. etwas mehr als die einer Doppelbindung entsprechende Menge. Der Eisessig wurde im Vak. vertrieben und das Hydrierungsprodukt im Hochvak. bei 120—140° (Luftbad) übergetrieben. Das Destillat wurde aus Äther umgelöst und die Krystalle in Petroläther gelöst. Beim Einengen dieser Lösung schieden sich Krystalle aus, die verworfen wurden; beim weiteren Einengen folgte Tetrahydro-bergapten, Schmp. 113—115°. Keine Depression im Gemisch mit dem unten beschriebenen Tetrahydro-bergapten (aus reinem Bergapten).

Hydrierungsprodukte von Allo-bergapten, Bergapten und Iso-bergapten.

18.503 mg Allo-bergapten (Schmp. 205—207°) wurden mit 50 mg Pd-Mohr in 5 ccm Eisessig nach Bretschneider und Burger mikrohydriert und nahmen etwa 5% mehr Wasserstoff auf als berechnet. Nach dem Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel im Vak. verjagt und der Rückstand im Hochvak. bei 125—135° (Luftbad-Temperatur) sublimiert. Schmp. des Tetrahydro-allobergaptens nach 2-maligem Umlösen aus Äther: 184°.

3.584 mg Sbst.: 8.565 mg CO₂, 1.740 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65.43, H 5.50. Gef. C 65.18, H 5.43.

In ähnlicher Weise wurde Bergapten hydriert. Schmp. des Tetrahydro-bergaptens nach Hochvakuumdestillation und Umlösen aus Äther: 115°.

3.730 mg Sbst.: 8.970 mg CO₂, 1.855 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65.43, H 5.50. Gef. C 65.59, H 5.56.

Schließlich haben wir auch Iso-bergapten hydriert. Das Tetrahydro-isobergapten schmolz bei 166°.

3.313 mg Sbst.: 7.910 mg CO₂, 1.565 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65.43, H 5.50. Gef. C 65.12, H 5.29.

Abbau des Allo-bergaptens.

50 mg Allo-bergapten wurden unter Erwärmen in 7 ccm 5-proz. wäßr. KOH gelöst, nach dem Abkühlen mit 4 ccm 8-proz. H₂O₂ versetzt und 24 Stdn. bei 15—20° stehen gelassen. Dann wurde zur Zerstörung des Superoxyds noch 45 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, mit HCl sauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde im Hochvak. bei 165—200° (Luftbad) destilliert und das erhaltene Produkt (4 mg) mit überschüss. Diazomethan methyliert. Schmp. des Esters 33—35°, keine Depression im Gemisch mit Furan-2.3-dicarbon säure-dimethylester.

50. Ernst Späth und Friedrich Vierhapper: Xanthotoxol, ein neuer Naturstoff aus Samen Angelicae, und über die Totalsynthese von Xanthotoxol und Imperatorin (XXIII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 29. Dezember 1936.)

Bei der Erforschung der natürlich vorkommenden Furo-cumarine hat sich bisher gezeigt, daß neben der einfachen Verknüpfung des Cumarin- und des Cumaron-Ringes, wie sie uns im Angelicin (Iso-psoralen) und im Psoralen (Ficusin) entgegentritt, verätherten Phenolen besondere Bedeutung zukommt¹⁾. Als Methyläther wären hier zunächst Bergapten und Xanthotoxin zu nennen, ferner Pimpinellin und Iso-pimpinellin; Isoamylenäther sind Imperatorin und Iso-imperatorin, noch kompliziertere Äther-Reste sind schließlich im Oxy-peucedanin und im Ostruthol nachgewiesen worden.

Im Gegensatz dazu scheinen die Phenole, welche diesen Äthern zugrunde liegen, viel seltener und in geringeren Mengen als Naturstoffe vertreten zu sein. Während das Bergapten im Bergamottöl schon vor mehr als 100 Jahren entdeckt wurde, fanden darin erst 1934 E. Späth und L. Socias²⁾ das zugehörige Phenol, das sie Bergaptol nannten.

Das Xanthotoxol, dessen Methyläther als Xanthotoxin, dessen Isoamylenäther als Imperatorin bekannt geworden ist, war bisher als Naturstoff nicht aufgefunden worden; hingegen war es als Abbauprodukt des

¹⁾ Eine Zusammenstellung der Literatur über eigene und fremde Arbeiten über Furo-cumarine findet man bei E. Späth, Monatsh. Chem. **69**, 75 [1936].

²⁾ B. **67**, 59 [1934].