

dem Erkalten schied sich 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin (VI) aus, das bei 171—172° schmolz (0.955 g = 28.4% d. Th.). Im Gemisch mit natürlichem Fraxinol trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

Das als Zwischenprodukt auftretende Acetyl-fraxinol (V) ließ sich durch weiteres Umlösen aus Alkohol rein (Schmp. 140—141°) darstellen. Es gab im Gemisch mit dem oben beschriebenen Acetyl-Derivat des natürlichen Fraxinols keine Depression des Schmelzpunkts.

130. Ernst Späth, Prafulla Kumar Bose und Josef Schläger: Konstitution und Synthese von Ayapin (XXVI. Mitteil. über natürliche Cumarine).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 8. März 1937.)

In den Blättern von *Eupatorium Ayapana* Vent. (*Eupatorium triplinerve* Vahl., Compositae), welche unter der Bezeichnung Ayapantee zu mannigfachen Zwecken medizinische Verwendung finden, haben N. C. Nag und K. N. Bose¹⁾ eine Verbindung entdeckt, die sie Ayapanin nannten und der sie die Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_4$ zuschrieben. P. K. Bose und A. Ch. Roy²⁾ konnten kürzlich zeigen, daß das Ayapanin mit Herniarin (7-Methoxycumarin) identisch ist und daher die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3$ besitzt.

Neben Herniarin fanden P. K. Bose und A. Ch. Roy einen neuen Inhaltsstoff des Ayapantees, den sie Ayapin benannten. Über die Formel und die Konstitution des Ayapins haben diese Autoren bisher nichts berichtet.

Wir haben die Blätter von *Eupatorium Ayapana* Vent. mit Petroläther erschöpfend extrahiert, diese Auszüge mit Wasser ausgekocht, hierauf die wäßr. Auszüge ausgeäthert und das Rohprodukt im Hochvakuum fraktioniert. Dabei erhielten wir neben dem niedriger siedenden Herniarin (Ayapanin), dessen Schmp. wir zu 118—119° fanden, eine bei 231—232° schmelzende Verbindung, welche bereits in nicht ganz reiner Form in dem von P. K. Bose beschriebenen Ayapin vom Schmp. 220—221° vorlag. Unsere Analyse des Ayapins ergab Werte, welche für die Formel $C_{10}H_8O_4$ sprachen. Da in Compositen des öfteren Cumarin und Cumarin-Derivate aufgefunden wurden, und da insbesondere das Ayapanin (Herniarin) ebenfalls in diese Verbindungsklasse gehört, war die Vermutung berechtigt, daß das Ayapin sich vom gleichen Ring-system ableiten wird. Unter Berücksichtigung der Bruttoformel konnte an ein Methylenedioxy-cumarin gedacht werden, z. B. an einen Methylenäther des Aesculetins oder des Daphnetins. Beide Verbindungen waren aber bisher nicht dargestellt.

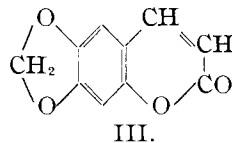
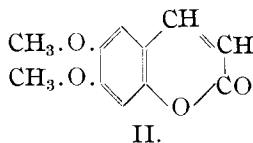
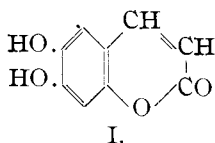
Um die angenommene Struktur zu prüfen, haben wir die vermutete Methylenedioxy-Gruppe durch die für präparative Zwecke ausgearbeitete Methode von E. Späth und H. Quietensky³⁾ mittels Schwefelsäure bei Gegenwart von Phloroglucin hydrolysiert und dabei eine phenolische, bei 265—267° schmelzende Verbindung erhalten, welche auf das Vorliegen von

¹⁾ Trans. Bose Research Inst. 8, 195 [1932—1933]; Science a. Cult. 2, 163 [1936] (C. 1937 I, 1956).

²⁾ Journ. Indian chem. Soc. 13, 586 [1936] (C. 1937 I, 1956).

³⁾ B. 60, 1882 [1927].

Aesculetin (I) hinwies. Zur Sicherung dieses Befundes wurde das Abbauprodukt methyliert und dabei der bei 141—142° schmelzende Aesculetindimethyläther (II) erhalten und durch die Mischprobe identifiziert. Sonach mußte dem Ayapin die Formel III zukommen.



Die Grundlage für unseren Konstitutionsbeweis bildete die Formel des Aesculetins (I), welche einerseits auf der Synthese beruht, die L. Gattermann und M. Köbner⁴⁾ durchgeführt haben, andererseits auf eine Synthese der Asaronsäure zurückzuführen ist, die von B. D. W. Luff, W. H. Perkin und R. Robinson⁵⁾ stammt. Die erstgenannten Autoren bewiesen, daß sich Aesculetin vom Oxy-hydrochinon ableitet, von den letztgenannten wurde gezeigt, daß die Kohlenstoffkette in der durch Formel I wiedergegebenen Stellung angeordnet ist.

Daß unser Ayapin wirklich den Methylenäther des Aesculetins vorstellt, ergab sich weiterhin aus der Synthese des Ayapins. Wir haben nämlich Aesculetin mit Methylenjodid und methylalkohol. Natronlauge erhitzt und dabei synthetisches Ayapin erhalten. Es zeigte den Schmp. 229—230° und gab im Gemisch mit dem Naturstoff keine Schmelzpunktsdepression.

Das Ayapin ist das erste natürliche Cumarin mit einer Methylenedioxy-Gruppe. Es hat einen schwachen, aber charakteristischen und angenehmen, an Heu erinnernden Geruch. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieses Cumarin in der Pflanzenwelt weiter verbreitet vorkommt.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung und Abbau von Ayapin.

845 g getrockneter Blätter von Eupatorium Ayapana Vent. (Bengal Chem. and Pharm. Works Ltd., Calcutta) wurden fein gemahlen und 4 Wochen mit niedrig siedendem Petroläther erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde zur Trockne gebracht, mit Wasser mehrmals ausgekocht und die Lösung nach dem Erkalten 2 Tage mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde in Portionen bei 0.02 mm fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf ging bei 130° Ayapanin über (3.45 g), das nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther bei 118—119° schmolz und im Gemisch mit synthet. Herniarin keine Schmp.-Depression aufwies, also damit identisch war (vergl. auch P. K. Bose und A. Ch. Roy²⁾). Als dritte Fraktion folgte bis 170° das rohe Ayapin und bis 250° ein öliger Nachlauf. Das Ayapin (2.27 g) wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 231—232° (Vak.-Röhrchen).

4.335, 4.046 mg Sbst.: 10.080, 9.385 mg CO₂, 1.295, 1.185 mg H₂O (Pregl).
C₁₀H₈O₄. Ber. C 63.14, H 3.18. Gef. C 63.42, 63.26, H 3.34, 3.28.

⁴⁾ B. **32**, 288 [1899].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **97**, 1131 [1910].

0.05 g Ayapin wurden mit 0.07 g Phloroglucin und 2 ccm einer Mischung von 6 Vol. konz. Schwefelsäure mit 10 Vol. Wasser 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wurden weitere 2 ccm der genannten Schwefelsäure zugesetzt und noch 1 Stde. erhitzt. Nun wurde mit 200 ccm Wasser aufgekocht, filtriert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit 200 ccm Wasser ausgekocht und die Lösung mit Äther extrahiert. Die so erhaltene phenolische Verbindung ging bei 200—240°/0.02 mm über. Schmp. im Vak.-Röhrchen nach Umlösen aus Äther unter Druck: 265—267°. Dieses Äsculetin wurde bei Gegenwart von Methylalkohol mit überschüss. Diazomethan methyliert, eingedampft und bei 200—240°/0.02 mm (Luftbad) übergetrieben. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther unter Druck lag der Schmp. im Vak.-Röhrchen bei 141—142°. Im Gemisch mit Äsculetin-dimethyläther (Schmp. 141—142°) trat keine Depression des Schmp. ein.

Synthese von Ayapin.

1.78 g Äsculetin wurden mit 20 ccm Methylalkohol, 2 ccm Methylenjodid und 5 ccm einer Lösung von 5 g Natrium in 50 ccm Methylalkohol 3 Tage gekocht, zur Trockne gebracht und mit Chloroform ausgekocht. Die klar filtrierte Chloroform-Lösung wurde mit 2-proz. Sodalösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 170°/0.02 mm übergetrieben, dann bei 160—170° redestilliert. Schmp. 231—232° im Vak.-Röhrchen. Nach dem Umlösen aus Chloroform-Äther war der Schmp. unverändert. Im Gemisch mit Ayapin keine Depression. Ausb. 0.164 g.

131. Ernst Späth und Friederike Keszler: Über das Vorkommen von *d,l*-Nor-nicotin, *d,l*-Anatabin und *l*-Anabasin im Tabak (XII. Mitteil. über Tabak-Alkaloide).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 8. März 1937.)

In den Perchloraten von *d*- und *l*-Nor-nicotin fanden wir¹⁾ Salze, welche uns die Darstellung der optisch einheitlichen Antipoden des Nor-nicotins ermöglichten. Unser reines *l*-Nor-nicotin besaß die Drehung $[\alpha]_D^{23}$: —88.8°; da in einer älteren Arbeit von M. Ehrenstein²⁾ die Drehung dieser Base mit —17.7° gefunden wurde, und da auch wir festgestellt haben, daß das rohe Nor-nicotin der Tabaklauge wesentlich niedriger dreht als dem optisch reinen Alkaloid zukommt, mußte dem Roh-Nornicotin eine Base beigemischt sein, welche vom *l*-Nor-nicotin nur schwierig zu trennen war. Als ein solches Begleitalkaloid war in erster Linie das *d, l*-Nor-nicotin in Betracht zu ziehen.

Um diese Frage zu klären, wurde die methylalkohol-ätherische Mutterlauge, die wir¹⁾ bei der seinerzeitigen Darstellung des *l*-Nor-nicotin-diperchlorates erhalten hatten, auf die freie Base verarbeitet, die das *d, l*-Nor-nicotin enthalten konnte. Sie wurde zunächst mit *l*-6.6'-Dinitro-2.2'-diphensäure³⁾

¹⁾ E. Späth u. E. Zajic, B. 68, 1667 [1935]; E. Späth, C. St. Hicks u. E. Zajic, B. 69, 250 [1936].

²⁾ Arch. Pharmaz. 269, 627 [1931].

³⁾ E. Späth u. F. Keszler, B. 69, 2725 [1936].