

### Ernst Späth: Die natürlichen Cumarine.

[Zusammenfassend. Vortrag, gehalten in d. besond. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 8. Mai 1937.]

(Eingegangen am 13. Mai 1937.)

Die Cumarine bilden eine Gruppe von Lactonen, deren erste Vertreter im Pflanzenreich aufgefunden worden sind. Als man aber imstande war, fußend auf den Synthesen von W. H. Perkin und H. v. Pechmann Verbindungen der Cumarinreihe synthetisch darzustellen, trat eine rasche Entwicklung dieses Spezialgebietes der organischen Chemie ein. So wurden Alkylderivate mit allen möglichen Stellungen der Alkyle erhalten, ferner Halogen-, Nitro-, Amino-, Oxy- und Sulfonsäure-Derivate in reicher Fülle gewonnen, wie die Phantasie und die experimentellen Möglichkeiten der Chemiker sie schufen. Viel größere Schwierigkeiten bereitete die Herstellung von Alkoholen, Aldehyden und Ketonen der Cumarinreihe, aber auch von bestimmten Nitrilen und Carbonsäuren, wenn die Substitution im Benzolkern und nicht im Pyronring gefordert wurde. Überhaupt kann man feststellen, daß der Benzolkern des Cumarins häufig nicht die Reaktionsfreudigkeit zeigt wie der einfacher Benzol-Derivate. Daher ist die synthetische Seite der Cumarinchemie noch lange nicht abgeschlossen und bleibt weiterhin dem Fleiß und den guten Einfällen der organischen Synthetiker überlassen.

Worüber ich aber heute berichten will, das sind die natürlichen Cumarine, also die Cumarine, welche durch die Pflanzen aufgebaut werden. Die Zahl der chemischen Verbindungen, aus welchen sich die belebte Welt zusammensetzt, ist verschwindend klein im Vergleich zu den möglichen organischen Verbindungen überhaupt, ist sogar klein gegenüber den organischen Verbindungen, welche bereits synthetisch im Laboratorium dargestellt worden sind. Es ist interessant, daß es trotzdem noch immer organische Naturstoff-Typen gibt, die sich zum Großteil dem Zugriff der Chemiker entzogen haben oder überhaupt erst in der letzten Zeit aufgefunden worden sind. Dazu gehören auch die natürlichen Cumarine.

#### Isolierung der Cumarine aus dem Pflanzenreich.

Bei vielen Körperklassen organischer Verbindungen gelingt ihre Darstellung durch Berücksichtigung hervorstechender Eigenschaften, so bei den Alkaloiden und Pflanzensäuren durch die Bildung wasserlöslicher und äther-unlöslicher Salze und bei den Pflanzenfarbstoffen durch Beachtung ihrer Farbigkeit. Bei den Cumarinen standen der Gewinnung aus der Pflanze zunächst größere Schwierigkeiten entgegen, so daß es begreiflich ist, daß bisher nur ein kleinerer Teil der in der Natur vorkommenden Cumarine entdeckt worden ist, und zwar vor allem die Cumarine, welche durch das Auftreten von Fluoreszenz, geringe Löslichkeit, gute Krystallisationsfähigkeit und andere Eigenschaften Anlaß zur leichten Auffindung boten.

In der folgenden Weise gelingt es unter konsequenter Ausnützung ihrer bekannten Eigenschaften als Lactone, Cumarine, welche keine phenolischen Hydroxylgruppen enthalten und keine Ester oder Glykoside sind, aus pflanzlichem Material zu isolieren.

Man behandelt den rohen ätherischen Pflanzenextrakt, den man zunächst durch Einwirken von 0.5-proz. wäßriger Lauge von sauren und phenolischen Bestandteilen befreit hat, mit 5-proz. alkoholisch-wäßriger Kalilauge

$\frac{1}{2}$ —1 Stde., wobei die Cumarine zu den Salzen der Cumarinsäuren aufgespalten werden. Gleichzeitig treten auch andere Reaktionen ein, namentlich eine weitgehende Verseifung der vorhandenen Fette. Die indifferenten Bestandteile können nun durch Ausschütteln der mit Wasser verdünnten Lösung mittels Äthers entfernt werden. Wird jetzt die wäßrig-alkalische Lösung mit verd. Salzsäure versetzt, so werden die organischen Säuren freigemacht; die vorhandenen Cumarinsäuren gehen mehr oder weniger rasch unter Wasser-Abspaltung in Cumarine über. Nun wird das Gemisch von Säuren und Cumarinen mit reichlich Äther aufgenommen und die sauren Bestandteile durch Hindurchtropfenlassen von etwa 0.5-proz. wäßriger Kalilauge herausgelöst, während die neutralen Cumarine als beständiger gegen verd. Kalilauge im Äther zurückbleiben. Manchmal ist es zweckmäßig, sowohl die Säure- als auch die Cumarin-Fraktion nochmals dem beschriebenen Trennungsgang zu unterziehen, teils um die letzten Reste der Cumarine zu gewinnen, teils um die erhaltenen Cumarine von den Begleitstoffen völlig zu befreien. Die weitere Trennung des Cumarin-gemisches erfolgt in der Regel durch Hochvakuumdestillation oder -Sublimation, ferner durch Umkrystallisieren, chromatographische Analyse und andere physikalische Trennungsmethoden.

Sind in dem untersuchten Pflanzenmaterial phenolische Oxy-cumarine vorhanden, so gehen sie beim Behandeln des rohen Pflanzenextraktes mit verd. Kalilauge in die wäßrige Lösung, können durch Ansäuern und Ausäthern gesammelt und von den zumeist vorhandenen Fettsäuren durch Petroläther in der Hauptsache getrennt werden. Hierauf führt dann häufig Destillation im Hochvakuum und Krystallisation zur Reindarstellung. Will man entscheiden, ob überhaupt phenolische Oxy-cumarine vorhanden sind, so wird die mit Kalilauge ausgezogene saure Fraktion in ihrer Gesamtheit mit Diazomethan methyliert und das so gewonnene Produkt der eben beschriebenen Cumarin-Trennung unterworfen. Werden jetzt Methoxy-cumarine erhalten, so ist das Vorliegen von Oxy-cumarinen wahrscheinlich. Es muß indes beachtet werden, daß beim längeren Einwirken von wäßriger Lauge auf eine ätherische Lösung von nichtphenolischen Cumarinen diese in geringer Menge der Aufspaltung in die Salze der Cumarinsäuren anheimfallen.

Ester der phenolischen Oxy-cumarine gelangen zunächst in die Fraktion der Cumarine, welche keine phenolischen Hydroxylreste besitzen, kommen aber im Verlauf der Abtrennung dieser Cumarin-gruppe infolge stattgefundener Verseifung als Phenol-cumarine in die Säurefraktion, in welcher sie nach den oben mitgeteilten Methoden erkannt werden können.

Das Vorhandensein von Cumarin-glykosiden kann man in der Weise erkennen, daß man den wasserlöslichen Anteil des alkoholischen Extraktes mit Äther von Fremdstoffen befreit, hierauf mit verd. Schwefelsäure die Glykosid-Spaltung durchführt und die erhaltenen Aglykone nach den angegebenen Verfahren der Prüfung auf Cumarine unterzieht.

Beim Anwenden der skizzierten Trennungsmethoden und sinngemäßer Variation beim Auftreten besonderer Verhältnisse wird man imstande sein, Pflanzenmaterialien mit einiger Sicherheit auf das Vorliegen von Cumarinen zu prüfen, wobei allerdings auf sonstige lactonartige Verbindungen Rücksicht genommen werden muß. Es kann noch bemerkt werden, daß man früher die Isolierung der Cumarine durch ihre bekannten Eigenschaften als Lactone kaum je durchgeführt hat. Eine von S. J. Kanewskaja und A. M. Fedo-

rowa<sup>1)</sup> beschriebene quantitative Bestimmung des einfachen Cumarins nimmt indes auf diese Trennungsmöglichkeit Bezug.

### Einteilung der natürlichen Cumarine.

Die bisher aus dem Pflanzenreich isolierten Cumarine lassen sich in die folgenden Gruppen unterscheiden:

- 1) Cumarin und seine einfachen Abkömmlinge.
- 2) Oxy- und Methoxy(Alkoxy)-cumarine und die Glykoside, eventuell Ester dieser Stoffe.
  - a) Die Hydroxyl- oder Alkoxyreste stehen am Benzolkern.
  - b) Diese Substituenten sind am Pyronring angeordnet.
- 3) Im Benzol- oder Pyronring alkylierte oder alkylierte Oxy- oder Methoxy-cumarine.
- 4) Furo-cumarine, welche einen Furanring mit dem Benzolkern kondensiert haben.
  - a) Der Furanring ist nicht substituiert.
  - b) Im Furanring sind Substituenten vorhanden.
- 5) Cumarine, welche einen 2.2-Dimethyl-1.2-chromen-Ring aufweisen.

Einige der natürlichen Cumarine sind so verschiedenartig substituiert, daß ihre Einreihung nach mehreren Gesichtspunkten möglich wäre. In solchen Fällen wurde die Einteilung nach dem hervorstechendsten Rest vorgenommen. Übrigens ist anzunehmen, daß bei der weiteren Bearbeitung der natürlichen Cumarine Verbindungen entdeckt werden, die in keine der hier genannten Gruppen hineinpassen. Es wird dann eine Erweiterung dieser Einteilung erforderlich sein.

Gegenwärtig sind 48 natürliche Cumarine bekannt und ihr Aufbau zumeist vollkommen ermittelt. Während die älteren Arbeiten über diese Verbindungen nur zur Auffindung einiger weniger Vertreter dieser Körperklasse geführt haben, erhielten wir durch unsere Untersuchungen den Eindruck, daß hier eine große Gruppe von Naturstoffen vorliegt. Daß die natürlichen Cumarine trotz der vielen pflanzenchemischen Arbeiten früher keineswegs in der durch die Natur gegebenen Fülle untersucht worden sind, liegt, wie schon erwähnt, vor allem daran, daß die Gewinnung der Cumarine aus der Pflanze auf verschiedene Schwierigkeiten stieß. Wir glauben aber, daß durch unsere Untersuchungen diese Hindernisse zu überwinden sind und hoffen, daß nunmehr viele Pflanzenchemiker und Pflanzenphysiologen das weite Gebiet der natürlichen Cumarine energisch in Angriff nehmen werden. Dann ist zu erwarten, daß die natürlichen Cumarine hinsichtlich der Zahl ihrer Vertreter eine ähnliche Bedeutung haben werden wie die Glykoside, die Blütenfarbstoffe und andere wichtige Naturstoffgruppen, die als gesonderte Kapitel der organischen Chemie aufscheinen.

Es sind die folgenden natürlichen Cumarine bekannt:

- 1) Cumarin,  $C_9H_6O_2$ , Schmp. 67—68°; Melilotsäure,  $C_9H_{10}O_3$ , Schmp. 83°; Melilotosid,  $C_{15}H_{18}O_8$ , Schmp. 240°.
- 2a) Umbelliferon = 7-Oxy-cumarin,  $C_9H_6O_3$ , Schmp. 238°; Skimmin, ein Glucosid des Umbelliferons,  $C_{15}H_{16}O_8$ , Schmp. 210°; Herniarin = 7-Methoxy-cumarin,  $C_{10}H_8O_3$ , Schmp. 118—119°; Citropten, Limettin = 5.7-Dimethoxy-cumarin,  $C_{11}H_{10}O_4$ , Schmp. 147°; Aesculetin = 6.7-Dioxy-cumarin,  $C_9H_6O_4$ , Schmp. 272°; Aesculin = 6-Glucosido-aesculetin,  $C_{18}H_{16}O_9$ , Schmp. 204—205°; Cichoriin = 7-Glucosido-aesculetin,

<sup>1)</sup> Ztschr. analyt. Chem. **93**, 176 [1933].

$C_{15}H_{16}O_9$ , Schmp. 216°; Scopoletin = 6-Methoxy-7-oxy-cumarin,  $C_{10}H_8O_4$ , Schmp. 205°; Scopolin = Glucosido-scopoletin,  $C_{16}H_{18}O_9$ , Schmp. 215—217°; Ayapin = 6,7-Methylendioxy-cumarin,  $C_{10}H_6O_4$ , Schmp. 231—232°; Daphnetin = 7,8-Dioxy-cumarin,  $C_9H_6O_4$ , Schmp. 256°; Daphnin = 7-Glucosido-daphnetin,  $C_{15}H_{16}O_9$ , Schmp. 223—224°; Daphnetin-glucosid aus *Arthrosolen polycephalus*,  $C_{15}H_{16}O_9$ , Schmp. 197—198°; Fraxinol = 5,7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin,  $C_{11}H_{10}O_5$ , Schmp. 172—173°; Fraxetin = 6-Methoxy-7,8-dioxy-cumarin,  $C_{10}H_8O_5$ , Schmp. 228—229°; Fraxin = 6-Methoxy-7,8-dioxy-8-glucosido-cumarin,  $C_{16}H_{18}O_{10}$ , Schmp. 205°; Fraxidin = 6,7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin,  $C_{11}H_{10}O_5$ , Schmp. 196—197°; Isofraxidin = 6,8-Dimethoxy-7-oxy-cumarin,  $C_{11}H_{10}O_5$ , Schmp. 148—149°.

2b) 4-Oxy-7-methoxy-cumarin,  $C_{10}H_8O_4$ , Schmp. 256°.

3) Osthenol = 7-Oxy-8-[ $\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-cumarin,  $C_{14}H_{14}O_3$ , Schmp. 124—125°; Osthol = 7-Methoxy-8-[ $\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-cumarin,  $C_{15}H_{16}O_3$ , Schmp. 83—84°; Ost-ruthin = 6-Geranyl-7-oxy-cumarin\*),  $C_{19}H_{22}O_3$ , Schmp. 119°; Ammoresinol = 3-Farnesyl-4,7-dioxy-cumarin\*),  $C_{24}H_{30}O_4$ , Schmp. 107—108°; Toddalo-lacton,  $C_{16}H_{20}O_6$ , Schmp. 132—132,5°.

4a) Angelicin = Furo-2',3':7,8-cumarin,  $C_{11}H_6O_3$ , Schmp. 139—140°; Iso-bergapten = 5-Methoxy-angelicin,  $C_{12}H_8O_4$ , Schmp. 224°; Pimpinellin = 5,6-Dimethoxy-angelicin,  $C_{13}H_{10}O_5$ , Schmp. 118—119°; Psoralen = Furo-2',3':7,6-cumarin,  $C_{11}H_6O_3$ , Schmp. 171°; Bergaptol = 5-Oxy-psoralen,  $C_{11}H_6O_4$ , Schmp. 277—278°; Bergapten = 5-Methoxy-psoralen,  $C_{12}H_8O_4$ , Schmp. 191—192,5°; Xanthotoxol = 8-Oxy-psoralen,  $C_{11}H_6O_4$ , Schmp. 252—253°; Xanthotoxin = 8-Methoxy-psoralen,  $C_{12}H_8O_4$ , Schmp. 145—146°; Iso-pimpinellin = 5,8-Dimethoxy-psoralen,  $C_{13}H_{10}O_5$ , Schmp. 149—151°; Sphondin, ein Methoxy-furo-cumarin,  $C_{12}H_8O_4$ , Schmp. 189—191°; Sphondylin, ein Methoxy-furo-cumarin,  $C_{12}H_8O_4$ , Schmp. 161—163°; Iso-imperatorin =  $\gamma,\gamma$ -Dimethyl-allyläther des Bergaptols,  $C_{16}H_{14}O_4$ , Schmp. 109°; Imperatorin =  $\gamma,\gamma$ -Dimethyl-allyläther des Xanthotoxols,  $C_{16}H_{14}O_4$ , Schmp. 102—103°; Oxy-peucedanin,  $C_{16}H_{14}O_5$ , Schmp. 142—143°; Ostruthol,  $C_{21}H_{22}O_7$ , Schmp. 136—137°.

4b) Peucedanin,  $C_{15}H_{14}O_4$ , Schmp. 109°; Oreosolon,  $C_{14}H_{12}O_4$ , Schmp. 177—178°; Nodakenetin,  $C_{14}H_{14}O_4$ , Schmp. 192°; Nodakenin, Glucosid des Nodakenetins,  $C_{20}H_{24}O_9$ , Schmp. 218—219°.

5) Xanthyletin,  $C_{14}H_{12}O_3$ , Schmp. 128—129°; Xanthoxyletin,  $C_{15}H_{14}O_4$ , Schmp. 131—132°.

Da ferner noch 14 als Cumarine erkannte Stoffe gegenwärtig in meinem Laboratorium auf ihren Aufbau untersucht werden, kann man die Zahl der bisher isolierten natürlichen Cumarine mit etwa 60 angeben<sup>2)</sup>.

### Allgemeines zur Konstitutionsermittlung der Cumarine.

Im folgenden gehe ich auf die Reaktionen ein, die für die Anwesenheit eines Cumarin-Komplexes beweisend sind.

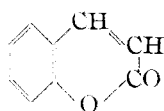
Ich beziehe mich zunächst auf Cumarine, welche keine sauren Gruppen, wie z. B. Phenolhydroxyl, enthalten. Die erste Prüfung erfolgt einfach so, daß diese Verbindungen, die in Wasser nicht oder nur wenig löslich sind, bei kurzer Einwirkung von wäßrigen Alkalien nicht in Lösung gehen, dagegen bei längerem Stehenlassen, namentlich aber beim Erwärmen, mit gelber Farbe vollständig löslich sind, wobei das Salz der entsprechenden Cumarinsäure gebildet wird. Leitet man nunmehr in diese Lösung genügend lange  $CO_2$  ein oder fügt man verd. Säure hinzu, so entsteht wohl zunächst die freie

\*) Die sterischen Verhältnisse der Seitenkette sind nicht ermittelt.

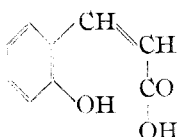
<sup>2)</sup> Eine möglichst vollständige Zusammenstellung der Literatur habe ich kürzlich gegeben (Monatsh. Chem. **69**, 75 [1936]). Im vorliegenden Vortrag sind nur solche Stellen aufgeführt, welche in den Monatsheften nicht berücksichtigt oder neu dazu gekommen sind.

Cumarinsäure, die aber in der Regel nicht isolierbar ist, sondern spontan in das Cumarin zurückverwandelt wird. Besonders schonend konnten wir die Überführung der Cumarine in die Salze der entsprechenden Cumarinsäuren durch Lösen in alkoholisch-wässriger 5-proz. Kalilauge, einstündiges Einwirkenlassen, Verdünnen mit Wasser und Vertreiben des Alkohols im Vakuum bewerkstelligen. Solche Verbindungen mit Lacton-Charakter, deren Oxy-säuren unter den genannten Bedingungen eine ausgesprochene Tendenz haben, die Lactone zurückzubilden, wird man der weiteren Prüfung auf die Cumarin-Struktur unterziehen müssen.

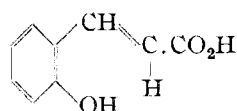
Charakteristisch für das Vorliegen des Cumarin-Komplexes ist die Umwandlung der durch Ringöffnung gebildeten Cumarinsäure durch länger andauernde Einwirkung von Alkalien in die stereoisomere Cumarsäure, die an sich als *trans*-Form zum Lacton-Ringschluß nicht befähigt ist, aber durch Licht oder Halogenwasserstoffsäuren in die Cumarinsäure und damit in das entsprechende Cumarin zurückverwandelt werden kann. Beide stereoisomere Säuren geben identische Hydro-zimtsäuren. Die experimentelle Durchführung dieser Isomerisierungsreaktion dürfte vielleicht in manchen Fällen Schwierigkeiten bereiten.



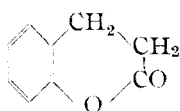
Cumarin



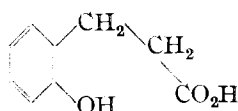
Cumarinsäure



Cumarsäure



Dihydro-cumarin



Melilotsäure

Für die Beurteilung der Frage, ob eine Verbindung ein Cumarin ist, eignet sich die Untersuchung der Hydro-Verbindung. Liegt ein Cumarin vor, so muß ein solcher Stoff bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Mohr oder Pd-Tierkohle im Cumarin-Komplex 2 H-Atome aufnehmen und hierbei ein Derivat liefern, das in Form der entsprechenden Oxyssäure im Gegensatz zum Ausgangs-Cumarin bei Zimmertemperatur keine ausgeprägte Neigung hat, den Ringschluß zum Hydro-cumarin durchzuführen. Zum Unterschied von den meisten Cumarinsäuren ist also die Hydro-cumarinsäure als solche isolierbar und geht erst bei höherer Temperatur, z. B. durch Destillation im Vakuum, in das Hydro-cumarin über.

Behandelt man ferner das durch Hydrierung gewonnene Hydro-cumarin oder die Hydro-cumarinsäure mit Oxydationsmitteln, z. B. Salpetersäure, Kaliumpermanganat u. a., so entsteht Bernsteinsäure, die aus dem partiell hydrierten  $\alpha$ -Pyronring des Hydro-cumarins stammt. Diese Reaktion läßt sich mit 0.02—0.03 g Substanz leicht und sicher durchführen. Dabei ist aber zu beachten, daß auch durch Seitenketten die Bildung der Bernsteinsäure veranlaßt werden könnte. Man wird daher diesen wichtigen Befund nicht für sich allein sprechen lassen, sondern die Gesamtheit aller Ergebnisse zu-

sammenfassen. Dihydro-cumarine lassen sich nach E. Späth und F. Galinovsky<sup>3)</sup> durch Pd in meist guter Ausbeute zu Cumarinen dehydrieren.

Bei der aufspaltenden Methylierung der Cumarine mit Dimethylsulfat und Lauge entsteht eine *o*-Methoxy-zimtsäure, die nicht mehr zum Lacton-Ringschluß befähigt ist und so die Unterscheidung von anderen Lacton-Typen erlaubt.

Besonders wichtig für die Erkennung einer Verbindung als Cumarin ist die Überführung in ein unzweifelhaftes Benzolderivat, das ein Abkömmling der *o*-Oxy-benzoesäure sein muß. Dies gelingt durch vorsichtige Oxydation des Cumarins, namentlich aber der durch aufspaltende Methylierung erhaltenen *o*-Methoxy-zimtsäure.

Liegen Phenol-Cumarine vor, so zeigen diese nicht alle Eigenschaften in der beschriebenen Weise und bereiten daher in dieser Form bei der Erkennung gewisse Schwierigkeiten. Werden sie aber mit Diazomethan methyliert, so treten die störenden Besonderheiten nicht mehr auf.

Glykoside, die auf das Vorhandensein von Cumarin-Abkömmlingen geprüft werden sollen, werden vorerst mit verd. Mineralsäuren hydrolysiert und die hierbei erhaltenen Aglykone den oben beschriebenen Prüfungen unterzogen.

Mit diesen Methoden sind wir bei der Beurteilung der natürlichen Cumarine stets durchgekommen, möglicherweise neu auftretenden Verhältnissen gegenüber werden sie sich leicht anpassen lassen.

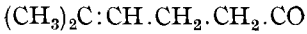
Aufschluß über die Stellung der im Benzolkern des untersuchten Cumarins befindlichen phenolischen Sauerstoffatome wird durch verschiedene Reaktionen erreicht. In manchen Fällen gelingt dies durch eine Kalischmelze, die unter Abspaltung der Seitenketten einfache Oxy-benzole, so namentlich leicht Resorcin und Phloroglucin, liefert. Bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Cumarine, welche Abkömmlinge des Resorcins sind, entsteht Styphninsäure, die auch in sehr kleinen Mengen erkannt werden kann. Beim oxydativen Abbau der Methoxy-cumarine, die der aufspaltenden Methylierung unterworfen worden sind, entstehen Methoxybenzol-carbonsäuren, die entweder bekannt sind oder auf synthetischem Wege dargestellt werden können, und einen Rückschluß auf die Lage der phenolischen Sauerstoffatome erlauben. Bei manchen Oxy-cumarinen kommt man zur Beurteilung der Konstitution durch eine eindeutige Synthese zum Ziele, doch treten hier häufig Schwierigkeiten auf. Wertvoll für Arbeiten in dieser Richtung ist auch die Beobachtung von Bargellini, daß Cumarine bei der Oxydation mit Kaliumpersulfat die Einführung einer Hydroxylgruppe in Stellung 6 erlauben.

Die Zahl der Doppelbindungen im untersuchten Cumarin läßt sich durch die heute weit ausgebauten quantitativen Hydriermethoden, die auch als Mikroverfahren verwendet werden können, leicht bestimmen. Pd-Mohr oder Pd-Tierkohle als Katalysator gestattet die Unterscheidung der aliphatischen Doppelbindungen von den aromatischen. In der Regel ist die Cumarin-Doppelbindung bei 3.4 etwas schwerer hydrierbar als die der ungesättigten aliphatischen Seitenketten.

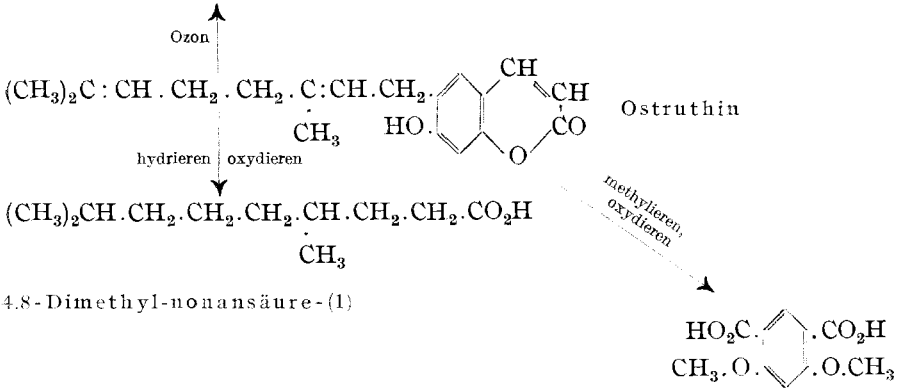
Die Stellung der Seitenketten tritt, wie schon oben erwähnt, bei der Untersuchung der beim Abbau erhaltenen Methoxy-benzol-carbonsäuren in Erscheinung. Der Aufbau der Seitenkette läßt sich durch Oxydation des

<sup>3)</sup> B. 70, 235 (1937).

hydrierten Cumarins in alkalischer Lösung erfassen, wobei eine aliphatische Carbonsäure auftritt, die in ihrer Struktur erkannt werden kann. Das C-Atom



Methyl-heptenon



der Carboxylgruppe stammt aus dem Benzolkern, die übrigen Kohlenstoffatome aus der hydrierten Seitenkette. Die Lage der Doppelbindungen in der Seitenkette, deren Vorhandensein bereits aus dem Verlauf der katalytischen Hydrierung hervorgeht, folgt aus den bei gelinden Oxydationsvorgängen des nichthydrierten Cumarins auftretenden Spaltstücken, unter welchen Aldehyde, Ketone und Säuren eine Rolle spielen. Alle diese Reaktionen sind oben am Beispiel des Ostruthins, auf das ich später noch zurückkomme, illustriert.

Die Anwesenheit eines nichtsubstituierten Furanringes wird durch Oxydation eines Furo-cumarins in alkalischer Lösung ermittelt, wodurch nach F. Wessely Furan-dicarbonsäure-(2,3) erhalten wird.

Äther von phenolischen Oxy-cumarinen und ungesättigten Alkoholen, z. B. solche mit dem Komplex —O.CH<sub>2</sub>.CH:C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, haben die Eigenschaft, durch Einwirkung von Eisessig, dem Spuren von Schwefelsäure zugefügt sind, eine Aufspaltung zu ihren alkoholischen und phenolischen Komponenten zu erleiden, deren Untersuchung leichter bewerkstelligt werden kann.

### Konstitution der natürlichen Cumarine.

Im folgenden gehe ich auf die Beschreibung der einzelnen natürlichen Cumarine, namentlich hinsichtlich ihrer Konstitutionsermittlung, ein, wobei ich das vorhandene Material in größter Knappheit bringe. Ich verweise hierbei auf eine Abhandlung über natürliche Cumarine, die kürzlich in den Monatsheften für Chemie erschienen ist, in welcher ich dieses Kapitel ausführlicher berücksichtigt habe, als es hier möglich erscheint. Dort möge auch die einschlägige Literatur eingesehen werden<sup>2)</sup>.

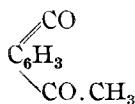
#### 1) Cumarin.

Das Cumarin selbst ist 1820 in der Tonkabohne entdeckt worden. Seine ältesten Bearbeiter verwechselten es mit Benzoesäure, später wurde

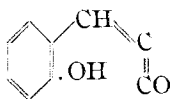
<sup>2)</sup> G. Th. Morgan u. F. M. G. Micklethwait, Journ. chem. Soc. London **89**, 868 [1906].

es als Tonka-campher aufgefaßt. Nachdem die nahe Beziehung zur Salicylsäure erkannt worden war, brachte die Synthese, welche wir Perkin verdanken, die Möglichkeit zur Aufstellung der richtigen Konstitutionsformel.

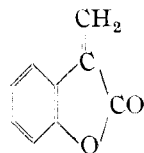
Vorgeschlagene Cumarin-Formeln.



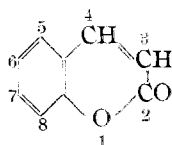
Perkin, 1868



Bäsecke, 1870



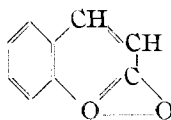
Salkowski, 1877



Strecker, 1867

Fittig, 1868

Tiemann, 1877



Morgan und Micklethwait, 1906<sup>4)</sup>

die allerdings nicht sogleich gelang. Sie geht auf Strecker, Fittig und Tiemann zurück. Cumarin ist ein bekannter Riechstoff, der synthetisch in größerem Maßstab nach mehreren Methoden dargestellt wird.

Neben den bekanntesten und ältesten Fundstätten des Cumarins, Tonkabohne, Steinklee-Arten, Waldmeister usw. sind gegenwärtig etwa 66 Pflanzen aus rund 24 Familien als mehr oder weniger verlässliche Cumarin-Vorkommen angegeben worden. Eine Aufstellung darüber gebe ich unten.

Häufig wurde festgestellt, daß das Cumarin nicht als solches frei in der Pflanze vorliegt, da der charakteristische Geruch in vielen Fällen erst beim Welken oder nach der Behandlung mit Ammoniakgas und verschiedenen Lösungsmitteln auftritt. Man nimmt an, daß Verbindungen mit Melilotsäure vorliegen oder daß das Cumarin als Glucosid in den Pflanzen enthalten ist<sup>5)</sup>. Übrigens ist auch ein kristallisiertes Glucosid der Cumarinsäure, das Melilotosid<sup>6)</sup> beschrieben worden.

## 2) Oxy- und Methoxy(Alkoxy)-cumarine.

Von den einfachen Mono-oxy-cumarinen, welche die Hydroxylgruppe im Benzolkern besitzen, ist seit langem nur das 7-Oxy-cumarin (Umbelliferon) bekannt; das 5-, 6- oder 8-Oxy-cumarin konnten bisher im Pflanzenreich nicht aufgefunden werden. Das Umbelliferon führt seinen Namen davon, daß es bei der trocknen Destillation der meisten Umbelliferenharze erhalten wird. Auch in freier Form ist es in manchen Pflanzen vorhanden, z. B. in den bekannten Kamillenblüten. Die Konstitution des Umbelliferons ergab sich durch die Synthese aus dem  $\beta$ -Resorcylaldehyd. Eine verdünnte Lösung von Umbelliferon in schwachem Alkali zeigt intensiv blaue Fluoreszenz und

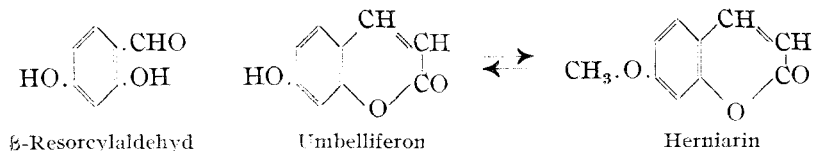
<sup>5)</sup> z. B. P. Guérin u. A. Goris, Compt. rend. Acad. Sciences **170**, 1067 [1920]; E. Bourquelot u. H. Hérissé, Compt. rend. Acad. Sciences **170**, 1545 [1920].

<sup>6)</sup> Ch. Charaux, Bull. Soc. Chim. biol. **7**, 1056 [1925] (C. **1926** I, 1821).



absorbiert die ultravioletten Strahlen fast vollständig, während sie die sichtbaren durchläßt.

Das 7-Methoxy-cumarin (Herniarin), den Methyläther des Umbelliferons, fanden L. v. Barth und J. Herzig im Bruchkraut, später wurde noch eine Reihe von anderen Vorkommen entdeckt.

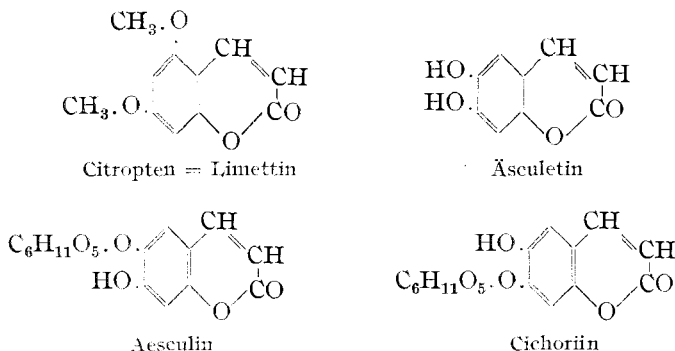


Das noch nicht genau untersuchte Skimmin aus *Skimmia japonica* ist vielleicht ein Glucosid des Umbelliferons.

Verschiedene andere Abkömmlinge des Umbelliferons sind jedenfalls in der Pflanzenwelt weit verbreitet und harren noch der näheren Bearbeitung.

Dioxy-cumarine, welche die beiden Hydroxylgruppen im Benzolkern haben, und ihre Glykoside treten häufig als Pflanzenstoffe auf. Ihre phenolischen Hydroxylgruppen stehen in den Stellungen 5,7, 6,7 und 7,8. Einer der sauerstoffhaltigen Reste ist also immer in der Stellung 7 angeordnet; dies ist bisher bei allen, auch den kompliziertesten natürlichen Cumarin-Derivaten zu beobachten gewesen. Demgemäß sind 5,6-, 5,8- und 6,8-Dioxy-cumarine als Naturstoffe noch nicht erhalten worden.

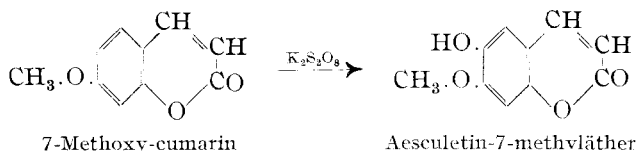
Das 5,7-Dimethoxy-cumarin, das die Namen Citropten oder Limettin führt, findet sich im Citronenöl und verwandten ätherischen Ölen. Es wurde durch die Arbeiten von Tilden, namentlich aber durch die Synthese von E. Schmidt, in seinem Aufbau erkannt.



Das Äsculetin, welches als Spaltprodukt des Glucosids Äsculin entdeckt wurde und auch frei in der Rinde der Roßkastanie und in anderen Pflanzenmaterialien vorkommt, besitzt die Konstitution des 6,7-Dioxy-cumarins, was durch die Synthese aus dem Hydrochinon-aldehyd durch Gattermann, ferner durch Arbeiten von Perkin<sup>7)</sup> sowie die Oxydation des 7-Methoxy-cumarins zum Äsculetin-7-methyläther (Bargellini)<sup>8)</sup> bewiesen wurde.

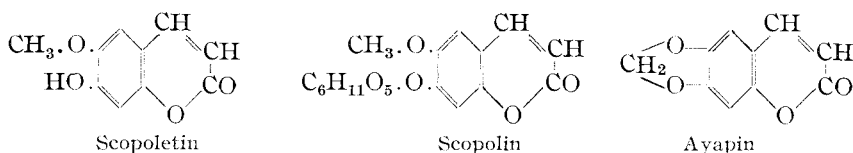
<sup>7)</sup> B. D. W. Luff, W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **97**, 1131 [1910].

<sup>8)</sup> G. Bargellini u. L. Monti, Gazz. chim. Ital. **45** I, 90 [1915].

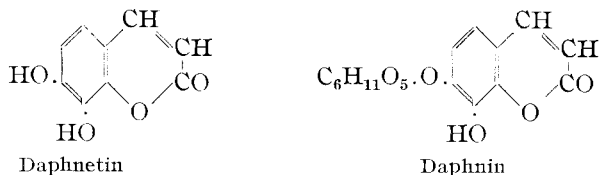


Das Äsculetin der Roßkastanie ist das 6- $\beta$ -Glucosido-äsculetin. Der durch Methylieren mit Diazomethan gebildete Methyläther gibt bei der Hydrolyse 6-Oxy-7-methoxy-cumarin (Robertson<sup>9</sup>), Seka<sup>10</sup>), wodurch die Lage des Zucker-Restes eindeutig bestimmt ist. Ein isomeres Äsculetin-glucosid ist das Cichoriin aus den Blüten der Wegwarte oder Zichorie, das K. W. Merz als 7-Glucosido-äsculetin erkannt hat<sup>11</sup>).

Das 6-Methoxy-7-oxy-cumarin ist das Scopoletin, das sowohl als solches als auch in Form eines Glucosides, des Scopolins, in der Tollkirsche, in Scopolia-Arten sowie anderen Pflanzen vorkommt. Beweisend für die Konstitution war die Methylierung zum bekannten Dimethyläther des Äsculetins und der Abbau zum 2.4-Dioxy-anisol. Das Scopoletin gibt in wäßriger oder alkoholischer Lösung, namentlich beim Alkalisieren, eine prächtige blaue Fluorescenz.



Den Methylenäther des Äsculetins stellt das im Ayapantee aufgefundene<sup>12</sup>) Ayapin vor. Wie Späth und Bose zeigen konnten, entsteht bei der Einwirkung von Phloroglucin und Schwefelsäure auf Ayapin 6.7-Dioxy-cumarin (Äsculetin), aus dem synthetisch durch Einwirkung von Methylenjodid und Alkali wieder Ayapin erhalten werden konnte<sup>13</sup>).



Daphnin ist das in Thymelaeaceen vorhandene Glucosid des Daphnetins, dessen Struktur als 7.8-Dioxy-cumarin durch die Synthese aus Pyrogallol und Äpfelsäure (v. Pechmann) und aus Pyrogallol-aldehyd

<sup>9</sup>) F. S. H. Head u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1930**, 2434.

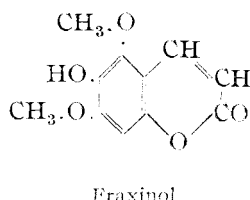
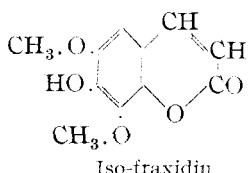
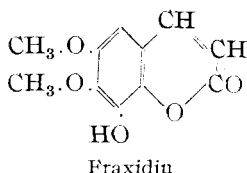
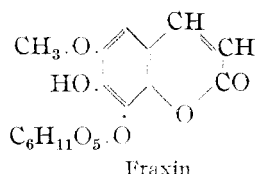
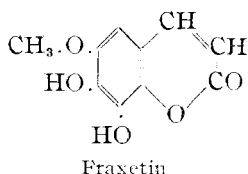
<sup>10</sup>) R. Seka u. P. Kallir, B. **64**, 622 [1931]; vergl. A. K. Macbeth, Journ. chem. Soc. London **1931**, 1288.                      <sup>11</sup>) Arch. Pharmaz. **270**, 476 [1932]; **271**, 449 [1933].

<sup>12</sup>) P. K. Bose u. A. Ch. Roy, Journ. Indian chem. Soc. **13**, 586 [1936] (C. **1937** I, 1956).

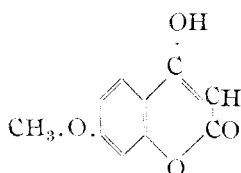
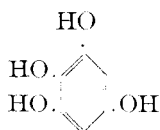
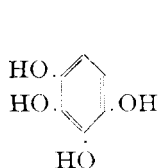
<sup>13</sup>) E. Späth, P. K. Bose u. J. Schläger, B. **70**, 702 [1937]; vergl. P. K. Bose u. S. K. Ghosh, C. **1937** I, 2618; Current Science **5**, 295.

(Gattermann) gesichert werden konnte. Der  $\beta$ -Glucosido-Rest steht im natürlichen Daphnin nach den Ergebnissen von F. Wessely an der Stelle 7<sup>14)</sup>.

Als Trioxy-cumarin-Derivat ist schon seit längerer Zeit das Fraxetin bekannt, welches das Aglucon des im Jahre 1857 entdeckten Glucosids Fraxin vorstellt. Das Fraxin findet sich namentlich in verschiedenen Eschenarten. Die Konstitution des Fraxetins hat F. Wessely als 6-Methoxy-7.8-dioxy-cumarin aufgeklärt; er fand, daß im Fraxin der  $\beta$ -Glucosido-Rest an der Stelle 8 angegliedert ist.



Vor kurzem konnte ich zeigen, daß noch eine Reihe weiterer phenolischer Trioxy-cumarine, wahrscheinlich in Form von Glykosiden, in der frischen Rinde unserer heimischen Esche vorkommen. Während zwei davon, das Fraxidin und Iso-fraxidin<sup>15)</sup> (6.7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin bzw. 6.8-Dimethoxy-7-oxy-cumarin) in naher Beziehung zum Fraxetin stehen, hat das Fraxinol<sup>16)</sup> bemerkenswerterweise eine andere Anordnung der phenolischen Sauerstoffatome. Es besitzt die Struktur des 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarins, leitet sich also vom 5.6.7-Trioxy-cumarin ab. Somit sind Fraxetin, Fraxidin und Iso-fraxidin Derivate des 1.2.3.4-Tetraoxy-benzols, das Fraxinol dagegen ein Abkömmling des 1.2.3.5-Tetraoxy-benzols.



Ein im Pyronkern substituiertes Oxy-Derivat des Cumarins ist das 4-Oxy-7-methoxy-cumarin, das wohl noch nicht als Naturprodukt

<sup>14)</sup> F. Wessely u. K. Sturm, B. **63**, 1299 [1930]; vergl. Sh. Hattori, C. **1930** II, 2138.

<sup>15)</sup> E. Späth u. Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, B. **70**, 1019 [1937].

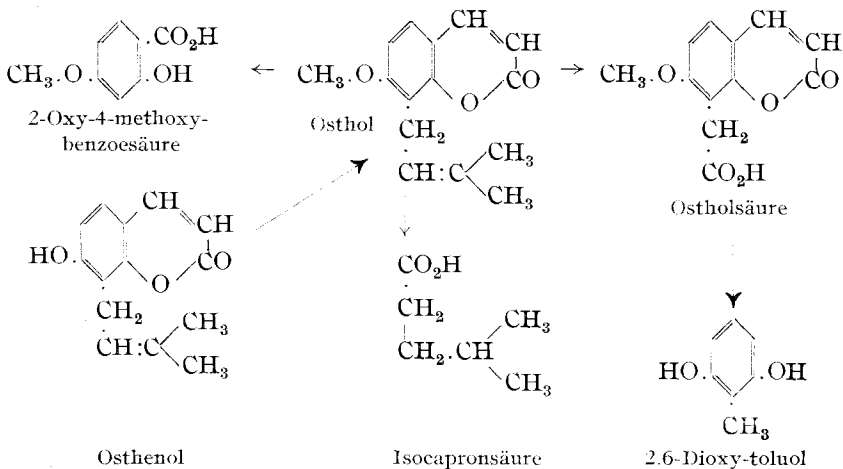
<sup>16)</sup> E. Späth u. Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, B. **70**, 698 [1937].

erhalten worden ist, sondern bei der thermischen Zersetzung des neutralen Anteils des Ammoniakgummi auftrat (Kunz und Fischer)<sup>17)</sup>.

### 3) Alkylenierte oder alkylierte Oxy- und Methoxy-cumarine.

Zu dieser Gruppe von natürlichen Cumarinen gehören das Osthol, das Osthenol, das Ostruthin, das Ammoresinol und das Toddalolacton.

Für die Konstitutionsermittlung des Osthols, das wie mehrere andere Cumarine in der Meisterwurz und in der Engelwurz, 2 heimischen Umbelliferen, gefunden wurde, waren die folgenden Überlegungen von Bedeutung: Das Osthol,  $C_{15}H_{16}O_3$ , enthält eine Methoxygruppe und erweist sich als Cumarin. Bei der Oxydation des durch katalytische Hydrierung erhaltenen Tetrahydro-osthols wurde Isocapronsäure gebildet; das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe dieser Säure stammt aus dem Cumarinkern, die übrigen 5 Kohlenstoffatome sind als Isoamyl-Komplex in der Seitenkette des Tetrahydro-osthols vorhanden. Im Osthol selbst ist die Seitenkette ungesättigt, die Lage der Doppelbindung wurde durch den Nachweis von Aceton bei der



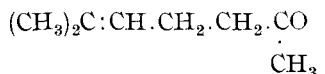
Oxydation dieses Cumarins bestimmt. Oxydiert man Osthol mit Kaliumpermanganat und destilliert nachher, so tritt die 2-Oxy-4-methoxybenzoesäure auf, die auf das Vorliegen eines 7-Methoxy-cumarin-Derivates hinweist. Die nähere Untersuchung der durch Chromsäure-Oxydation des Osthols gewonnenen Ostholsäure erlaubte den Nachweis der Stellung der Seitenkette. Die Ostholsäure ließ sich glatt zu einem Methyl-methoxy-cumarin decarboxylieren, aus dem durch Oxydation die bekannte 2-Oxy-3-methyl-4-methoxybenzoesäure gebildet wurde, die bei der Abspaltung von CO<sub>2</sub> und Verseifung der Methoxygruppe das 2,6-Dioxy-toluol lieferte. Damit ist die Konstitution des Osthols als 7-Methoxy-8-[ $\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-cumarin eindeutig festgelegt. Butenandt und Marten haben wichtige Vorarbeiten zur Struktur des Osthols geliefert, während Späth und Pesta die endgültige Konstitution ermittelt haben.

<sup>17)</sup> K. Fischer, Diplomarbeit Darmstadt 1935, zit. nach B. **69**, 2174 [1936].

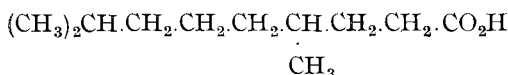
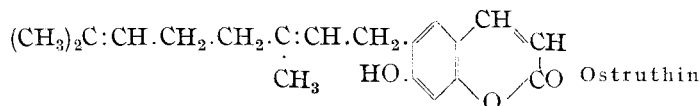
Wir haben in einigen Fällen versucht, bestimmte Pflanzenmaterialien bewußt auf die Anwesenheit solcher Cumarine zu prüfen, welche zu den in diesen Pflanzen nachgewiesenen Cumarinen in naher konstitutioneller Beziehung stehen. Wenn auch diese Versuche nicht immer von Erfolg begleitet waren, so kann ich doch zunächst hier ein Beispiel anführen. In der Engelwurz habe ich, wie schon erwähnt, Osthol als Inhaltsstoff erkennen können. Ich durfte erwarten, daß daneben wohl auch das entsprechende phenolische Cumarin, das 7-Oxy-8-[ $\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-cumarin, enthalten sein werde. Tatsächlich habe ich mit J. Bruck diese Verbindung, welche wir Osthenol benannten, aus den phenolischen Anteilen des Engelwurz-Extraktes isolieren können und durch die Methylierung zum Osthol ihre Konstitution festgestellt<sup>18)</sup>. Osthenol gibt in schwach alkalischer Lösung eine intensiv grünlichblaue Fluorescenz.

Ein anderes interessantes alkyliertes Oxy-cumarin ist das Ostruthin, das vor mehr als 60 Jahren von Gorup-Besanez entdeckt wurde und sich durch neuere Arbeiten als das Hauptcumarin der Meisterwurz erwiesen hat. Vorarbeiten über diesen Naturstoff stammen von Butenandt und Marten, die eigentliche Konstitutionsermittlung haben Späth und Klager durchgeführt.

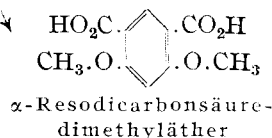
Unsere Analyse stimmte im Gegensatz zu früheren Arbeiten auf die Formel  $C_{19}H_{22}O_3$ . Durch die Untersuchung des Methyläthers des Ostruthins, welches selbst Phenolnatur besitzt, wurde der Cumarincharakter dieses Naturstoffes nachgewiesen. Da bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Ostruthin 1.3-Dioxy-2.4.6-trinitro-benzol (Styphninsäure) erhalten wurde, war dieses Cumarin als Resorcin-Derivat aufzufassen. Durch Oxydation der bei der aufspaltenden Methylierung des Ostruthins gebildeten Zimtsäure entstand eine Dimethoxybenzol-dicarbonsäure, die sich als identisch erwies mit dem Dimethyläther der bekannten  $\alpha$ -Resodicarbonsäure. Diese Verbindung hatte P. Waitz als 2.4-Dioxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3) formuliert. Wir konnten durch eine Reihe eindeutiger synthetischer Verfahren zeigen, daß diese Konstitution der  $\alpha$ -Resodicarbonsäure nicht zukommt, sondern daß sie als 2.4-Dioxy-benzol-dicarbonsäure-(1.5) aufzufassen ist. Damit war festgestellt, daß das Ostruthin ein 7-Oxy-cumarin vorstellt, das an der Stelle 6 eine Seitenkette mit 10 Kohlenstoffatomen besitzt. Bei der katalytischen



2-Methyl-hepten-(2)-on-(6)



4.8-Dimethyl-nonansäure-(1)

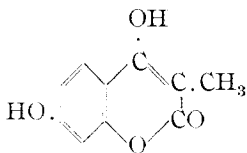


<sup>18)</sup> E. Späth u. J. Bruck, B. **70**, 1023 [1937].

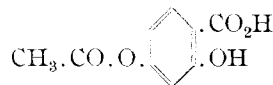
Hydrierung nimmt das Ostruthin 6 H-Atome auf. 2 davon dienen zur Ab-sättigung der Doppelbindung des Pyronringes, die restlichen 4 H-Atome werden zur Hydrierung von 2 Doppelbindungen in der Seitenkette verwendet. Über den Aufbau der Seitenkette gab die Oxydation des Hexahydro-ostruthins Aufschluß. Hierbei entstand eine Säure von der Formel  $C_{11}H_{22}O_2$ , die durch ihre Synthese als 4.8-Dimethyl-nonansäure-(1) erkannt wurde. Für die Lage der Doppelbindungen in der Seitenkette war das Auffinden von Aceton und insbesondere 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) beweiskräftig. Damit war die von uns aufgestellte Formel des Ostruthins eindeutig gesichert.

Die Isolierung und Untersuchung der einheitlichen Bestandteile der verschiedenen Umbelliferenharze, welche altbekannte und wichtige Drogen vorstellen, ist ein schwieriges Arbeitsgebiet, das erst im Anfang seiner Entwick-lung steht. Casparis hat ein Verfahren angegeben, um einen Hauptbestand-teil des Ammoniakarzes (Gummiresina Ammoniacum, von Dorema amonia-cum Don), den er Ammoresinol benannte, kristallisiert darzustellen.

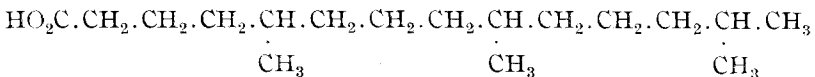
Unsere Untersuchung des Ammoresinols führte zur Formel  $C_{24}H_{30}O_4$ , welche mit der von K. Kunz ermittelten Zusammensetzung in bestem Ein-klang stand. Das Vorhandensein eines Cumarinkomplexes konnten Späth, Simon und Lintner durch eine milde thermische Zersetzung des Ammoresi-nols bei 200—230° im Hochvakuum beweisen. Hierbei entstand das 3-Methyl-4.7-dioxy-cumarin (3-Methyl-7-oxy-benzotetrensäure), dessen Konstitution wir durch eine eindeutige Synthese festlegten. Es war nun die Frage zu ent-scheiden, an welcher Stelle des 4.7-Dioxy-cumarin-Ringes die Seitenkette ange-ordnet ist. Da bei der Oxydation des Diacetyl-ammoresinols mit  $H_2O_2$  die 4-Acetoxy-2-oxy-benzoesäure entstand, konnte diese Kette im Benzolkern nicht vorhanden sein, und es kam hierfür nur mehr die Stellung 3 des Cumarin-ringes in Betracht. Über den näheren Aufbau der Seitenkette gab die Hydrie-rung und die Oxydation des Hydroproduktes Aufschluß. Durch die Hydrie-rung wurde das Vorhandensein von 3 Doppelbindungen im aliphatischen Rest



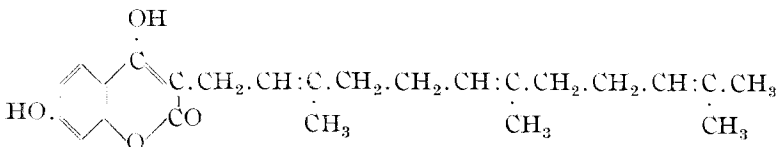
3-Methyl-7-oxy-benzotetrensäure



4-Acetoxy-2-oxy-benzoesäure



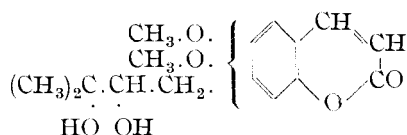
2.6.10-Trimethyl-tetradecansäure-(14)



Ammoresinol

nachgewiesen; die Oxydation des Hexahydro-ammoresinols mit  $\text{KMnO}_4$  ergab die 2.6.10-Trimethyl-tetradecensäure-(14), die mit einer synthetischen Verbindung dieser Konstitution verglichen wurde. Da ferner bei der Ozonisation des Diacetyl-ammoresinols 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6) auftrat, war auch die Lage der Doppelbindungen in der Seitenkette bestimmt. Diese Ergebnisse zusammen führten uns zu obigem Formelbild des Ammoresinols. Unsere Formel wurde durch weitere experimentelle Befunde von K. Kunz und L. Hoops<sup>17)</sup> vollauf bestätigt. Hingegen haben sich die von H. Raudnitz dagegen erhobenen Einwände als völlig unrichtig erwiesen.

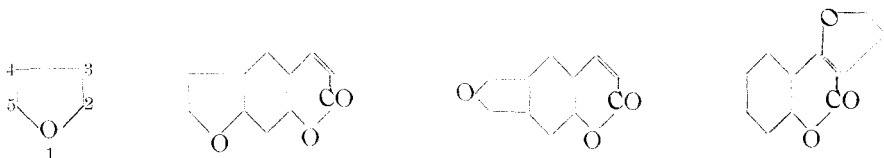
Das optisch aktive Toddalolacton, welches Dey und Pillay aus der Lopez-Rinde dargestellt und untersucht haben, soll nebenstehende Konstitution besitzen.



Sie steht in Übereinstimmung mit den Reaktionen dieses natürlichen Cumarins, doch ist bisher die Konstitution nicht exakt ermittelt worden. Da kein Abbauprodukt identifiziert wurde, ist über die Stellung der Substituenten keine Aussage möglich gewesen.

#### 4a) Furo-cumarine, die einen nichtsubstituierten Furanring mit dem Benzolkern kondensiert haben.

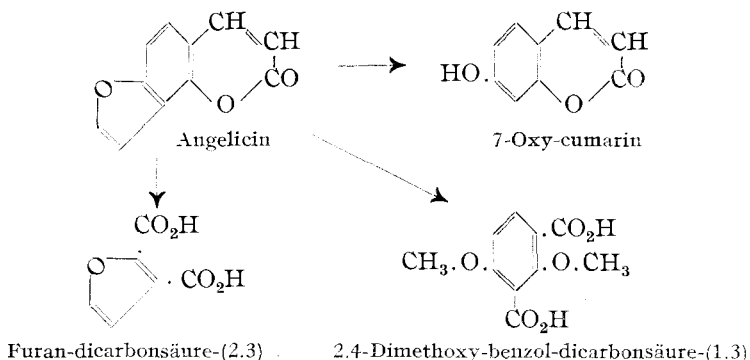
Unter Furo-cumarinen hat man bisher nur solche Verbindungen verstanden, welche einen Furankern an den Stellungen 2.3 mit dem Benzolring des Cumarins nach Art des Cumarons kondensiert haben. Im weiteren Sinne kann man aber auch Stoffe hinzuzählen, bei welchen der Furanring mit den Kohlenstoffatomen 3 und 4 in den Benzolkern eingreift und schließlich noch solche Verbindungen, bei denen der Furanring in der einen oder anderen Weise an die Stellen 3 und 4 des Cumarin-Komplexes, also am Pyronring, angegliedert ist. Als Naturstoffe sind gegenwärtig nur Furo-cumarine der ersten



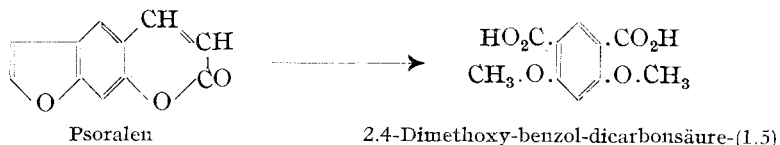
Art, welche sich also von einem phenolischen Oxy-cumarin ableiten, bekannt, und sie bilden eine größere, interessante Klasse der natürlichen Cumarine. Verbindungen der anderen Cumarin-Typen werden sich vielleicht später ebenfalls als Pflanzenstoffe auffinden lassen. Von den zuerst genannten, nicht substituierten Furo-cumarinen, die also zugleich Cumarine und Cumarone sind, sind insgesamt 6 Isomere möglich, von denen bisher 2 als Naturstoffe aufgefunden worden sind: Das Angelicin (Furo-2'.3':7.8-cumarin) und das Psoralen (Furo-2'.3':7.6-cumarin). Beide Verbindungen sind die Stammsubstanzen der bis jetzt in der Natur aufgefundenen und aufgeklärten Furo-cumarine. Das Ringsystem des Angelicins enthalten Iso-bergapten und Pimpinellin, während sich vom Psoralen die folgenden ableiten: Bergaptol,

Bergapten, Xanthotoxol, Xanthotoxin, Iso-pimpinellin, Iso-imperatorin, Imperatorin, Oxy-peucedanin und Ostruthol.

Das Angelicin haben wir zuerst in der Engelwurz entdeckt, ferner wurde es auch in der indischen, zu den Hülsenfrüchtlern gehörenden Pflanze *Psoralea corylifolia* L. aufgefunden. Es hat die Formel  $C_{11}H_6O_3$  und besitzt einen charakteristischen Geruch. Das Angelicin zeigt Cumarin-Natur und enthält einen Furanring, da bei der Oxydation Furan-dicarbonsäure-(2.3) auftrat. Durch vorsichtig geleitete Oxydation und Abspaltung von  $CO_2$  entstand 7-Oxy-cumarin, und durch Oxydation des aufspaltend methylierten Angelicins und nachherige Methylierung des hierbei gebildeten Phenol-hydroxyls wurde die 2.4-Dimethoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3) gebildet. Diese Befunde beweisen die Struktur des Angelicins als Furo-2'.3':7.8-cumarin (Späth u. Pesta).



Das dem Angelicin isomere Psoralen, das die Stammsubstanz der meisten natürlichen Furo-cumarine vorstellt, wurde von Manjunath in *Psoralea corylifolia* L. entdeckt und in gemeinsamer Arbeit mit uns als Furo-2'.3':7.6-cumarin aufgeklärt. Für dieses Ergebnis waren unter den erhaltenen Abbauprodukten namentlich die Furan-dicarbonsäure-(2.3) und die 2.4-Dimethoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.5) von Bedeutung.<sup>19)</sup> Das Psoralen findet sich auch in den Blättern der Feige<sup>19)</sup> und scheint wie das Angelicin ein verbreiteter Pflanzenstoff zu sein.

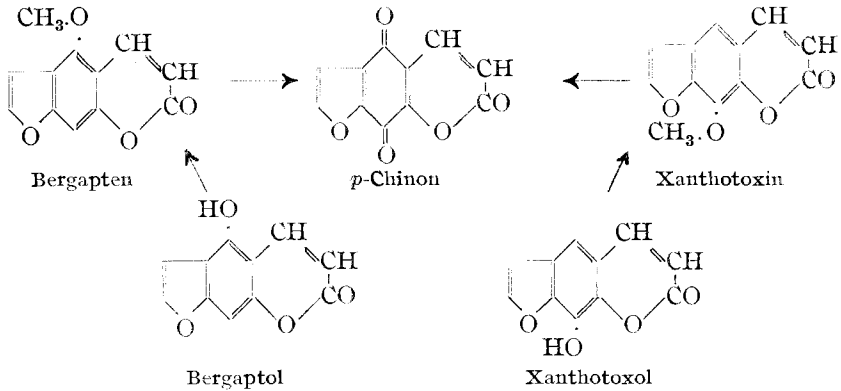


Die beiden Monomethoxy-psoralene, das Bergapten und das Xanthotoxin, sind gleichfalls Naturstoffe, die in *Fagara xanthoxyloides* (Rutaceae) und anderen Pflanzen enthalten sind. Schon Pomeranz formulierte das Bergapten als Methoxy-furocumarin, dem das Phloroglucin zugrunde lag. Die strenge Entscheidung zwischen den möglichen Formeln und die Konstitutionsermittlung des Xanthotoxins verdanken wir Thoms, der aus beiden Verbindungen durch Oxydation der Aminoderivate das gleiche *p*-Chinon

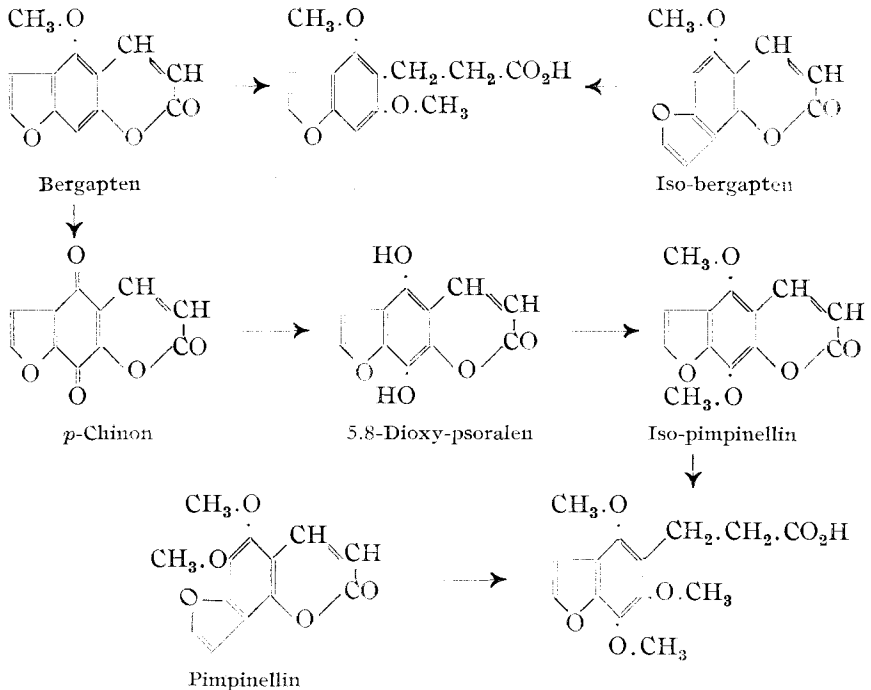
<sup>19)</sup> E. Späth, K. Okahara u. F. Kuffner, B. 70, 73 [1937].



erhielt. Da ferner das Xanthotoxin in ein Derivat des Pyrogallols verwandelt werden konnte, war damit die Konstitution des Xanthotoxins und des Bergapten bestimmt.



Das dem Bergapten entsprechende Phenol, das Bergaptol, fanden Späth und Socias als Begleitstoff des Bergapten im Bergamottöl, das entmethylierte Xanthotoxin, das Xanthotoxol, wurde von Späth und Vierhapper aus den Samen von *Angelica archangelica* L. isoliert<sup>20)</sup>. Der Konstitutionsbeweis für diese Phenole erfolgte durch die Methylierung.



<sup>20)</sup> E. Späth u. F. Vierhapper, B. **70**, 248 [1937].

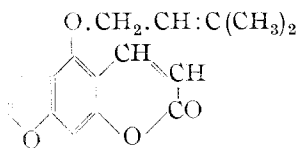
Das Iso-bergapten von F. Wessely und E. Nadler ist ein Inhaltsstoff der Bibernelnwurzel und erwies sich als 5-Methoxy-angelicin, da bei der aufspaltenden Methylierung von Dihydro-bergapten und Dihydro-isobergapten identische Säuren gebildet werden.

In analoger Weise haben Wessely und Kallab einen Einblick in den Aufbau von zwei Dimethoxy-furocumarinen aus der Bibernelnwurzel, Pimpinellin und Iso-pimpinellin, erhalten. Die strenge Auswahl unter den möglichen Formeln erlaubte die Synthese des Iso-pimpinellins aus 5.8-Dioxy-psoralen, das aus dem schon erwähnten *p*-Chinon durch Reduktion darstellbar war.

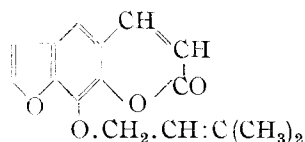
Die in der Wurzel der Bärenklau von Späth und Simon entdeckten Verbindungen Sphondin und Sphondylin sind Methoxy-furocumarine, deren Feinbau noch nicht völlig geklärt ist.

Eine Reihe von komplizierteren Furo-cumarinen findet sich in der Meisterwurz. Von diesen Verbindungen haben wir bisher Imperatorin, Iso-imperatorin, Oxy-peucedanin und Ostruthol näher untersucht und ihre Konstitution aufgeklärt.

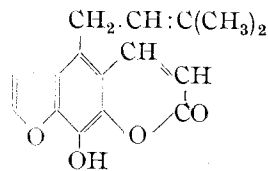
Imperatorin und Iso-imperatorin, die wir vor einiger Zeit entdeckt und als Isomerenpaar von der Formel  $C_{16}H_{14}O_4$  erkannt haben, sind, wie wir heute wissen, in ihrem Aufbau so nahe verwandt, daß ihre Besprechung gemeinsam durchgeführt werden kann. Beide haben sich als Cumarine charakterisieren lassen, und die Auffindung der Furan-dicarbonsäure-(2.3) bei ihrer Oxydation verwies sie in die Gruppe der Furo-cumarine. Sie wurden beide durch Eisessig, dem eine sehr geringe Menge Schwefelsäure zugesetzt war, gespalten. Dabei gaben beide Naturstoffe eine leicht flüchtige und eine kristallisierte, schwer flüchtige Verbindung als Spaltprodukte. Die leicht flüchtige Verbindung ließ sich in beiden Fällen zum Isoamylalkohol hydrieren. Die Lage der Doppelbindung im ungesättigten Alkohol folgte aus der Oxydation des Imperatorins und Iso-imperatorins zu Aceton. Die Isomerie der beiden Naturstoffe geht auf die schwer flüchtigen Spaltprodukte zurück. Imperatorin ergab nämlich Xanthotoxol und dessen Methylierung Xanthotoxin, das Spaltprodukt des Iso-imperatorins erwies sich hingegen als Bergaptol. Da die beiden natürlichen Furo-cumarine keine Phenole sind und kein aktives Wasserstoffatom enthalten, folgt, daß der  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-allyl-Rest ätherartig an Xanthotoxol bzw. an Bergaptol entsprechend den oben gegebenen Formeln gebunden sein muß (Späth, Holzen, Kahovec).



Iso-imperatorin



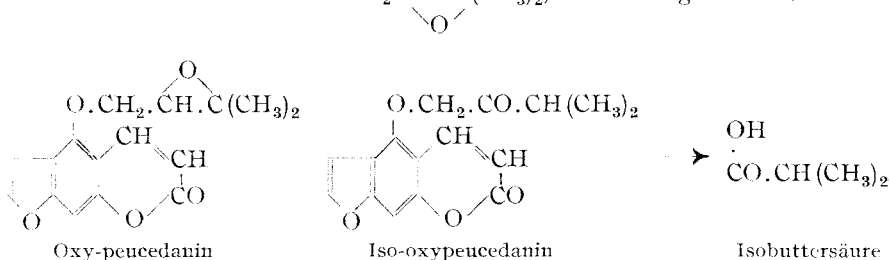
Imperatorin



Allo-imperatorin

Eine interessante Umlagerung wurde am Imperatorin beobachtet: Beim Erhitzen geht es in ein Phenol, das Allo-imperatorin, über, indem der ätherartig gebundene  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-allyl-Rest in die *p*-Stellung an den Benzolkern wandert. Diese Umwandlung erinnert an die bekannte Isomerisierung bei den Phenol-allylthern.

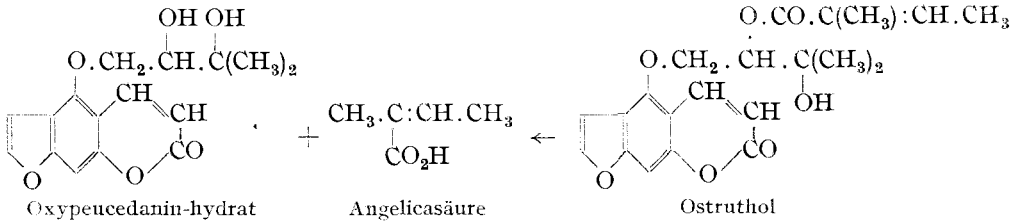
Das Oxy-peucedanin, das übrigens auch in der Wurzel von Peucedanum officinale L. (Umbelliferae) enthalten ist, wurde schon vor etwa 100 Jahren entdeckt, doch wurde sein Aufbau erst letzthin von uns ermittelt. Es besitzt die Bruttoformel  $C_{16}H_{14}O_5$ , seine Reaktionen beweisen das Vorhandensein eines Cumarinringes und die Bildung von Furan-dicarbonsäure-(2.3) zeigt das Vorliegen eines Furo-cumarins an. Einen wichtigen Einblick in den Aufbau dieses Naturstoffes gab die Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure, wobei Bergaptol und daraus durch Methylierung Bergapten gebildet wurde. Da das Oxy-peucedanin kein aktives Wasserstoffatom enthält, mußte die phenolische Hydroxylgruppe des Bergaptols im Oxy-peucedanin einen Komplex mit den restlichen 5 C-Atomen in ätherartiger Bindung tragen. Dieser Rest hat die Konstitution:  $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2$ , was die folgenden Reaktionen



beweisen: Oxy-peucedanin gibt beim Erhitzen mit wäßriger Oxalsäure-Lösung Oxy-peucedanin-hydrat, indem an den Äthylenring Wasser angelagert und ein  $\alpha$ -Glykol gebildet wird. Oxy-peucedanin-hydrat wieder gibt bei der Wasser-Abspaltung Iso-oxy-peucedanin, das Keton-Charakter besitzt und bei der Oxydation Isobuttersäure liefert. Diese Umsetzungen sind für die angenommene Konstitution des Oxy-peucedanins beweisend. Die Formeln des Iso-imperatorins und des Oxy-peucedanins verhalten sich also zueinander wie Äthylen zum Äthylenoxyd. Der alte Name Oxy-peucedanin sollte eine Beziehung zum Peucedanin vermuten lassen, die aber nicht zutreffend ist (Späth u. Klager).

Für das Ostruthol konnten wir durch Verseifung in Angelicasäure und eine Verbindung  $C_{16}H_{16}O_6$ , welche wir quantitativ durchgeführt haben, exakt die Formel  $C_{21}H_{22}O_7$  nachweisen, deren Festlegung durch Analyse und Molekulargewichts-Bestimmung von anderer Seite mit schlechtem Erfolg versucht worden war. Auch diesen Pflanzenstoff haben wir durch die mehrfach genannten Methoden als Furo-cumarin charakterisiert. Die Verbindung  $C_{16}H_{16}O_6$  konnte durch Eisessig-Schwefelsäure weiter zum Bergaptol abgebaut werden. Deshalb, und weil die Verbindung  $C_{16}H_{16}O_6$  dieselbe Bruttoformel und fast denselben Schmelzpunkt aufwies wie das Oxy-peucedanin-hydrat, haben wir zunächst an die Identität der beiden Stoffe gedacht. Diese Vermutung traf aber nicht zu, da die Verbindung  $C_{16}H_{16}O_6$  ebenso wie das Ostruthol optisch aktiv war, während Oxy-peucedanin und das daraus hergestellte Oxy-peucedanin-hydrat Racemate vorstellten. Da aber das Abbauprodukt  $C_{16}H_{16}O_6$  des Ostruthols bei der Wasser-Abspaltung in dasselbe Reaktionsprodukt überging wie das *d, l*-Oxy-peucedanin-hydrat, nämlich in Iso-oxy-peucedanin, das wegen des Fehlens eines Asymmetriezentrum inaktiv auftrat, war nachgewiesen, daß hier die (+)-Form des Oxy-peucedanin-hydrates vorlag. An welches der beiden Glykol-Hydroxyle die Angelicasäure esterartig

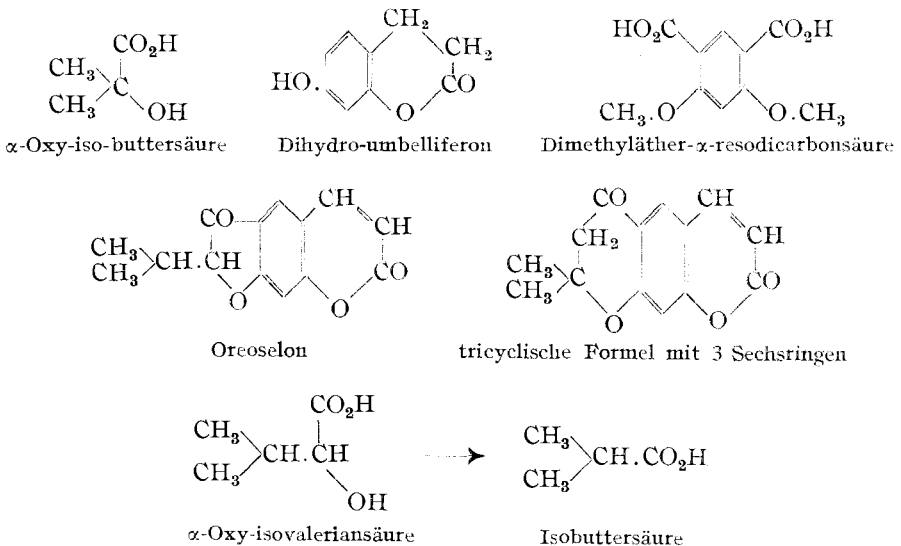
gebunden ist, wurde nicht exakt ermittelt, doch ziehen wir aus verschiedenen Gründen die Formel vor, in welcher das sekundäre verestert ist (Späth u. v. Christiani).



#### 4b) Furo-cumarine, in deren Furanring Substituenten vorhanden sind.

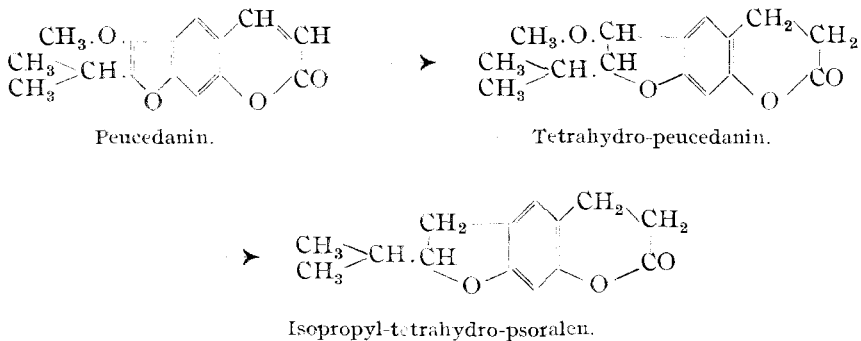
In diese Gruppe gehören Peucedanin, Oreoselon, Nodakenin und Nodakenetin.

Das Peucedanin hat Schlatter 1833 im Wurzelstock von Peucedanum officinale L. entdeckt. Die Konstitutionsermittlung dieses Naturstoffes, die wir vor 6 Jahren ausführten, war die unmittelbare Veranlassung für unsere Arbeiten über natürliche Cumarine. Eine charakteristische Reaktion des Peucedanins, dem die Formel  $C_{15}H_{14}O_4$  zukommt, ist seine besonders leichte Verseifbarkeit durch Salzsäure, die unter Abspaltung einer *O*-Methylgruppe zum Oreoselon,  $C_{14}H_{12}O_4$ , führt. Peucedanin und Oreoselon zeigen die typischen Eigenschaften eines Cumarins und eine vorsichtig durchgeführte Kalischmelze des Dihydro-oreoselons ergab Dihydro-umbelliferon. Weitere wichtige Abbauprodukte bei der Oxydation des Oreoselons mit  $KMnO_4$  waren  $\alpha$ -Oxyisobuttersäure und 2,4-Dimethoxy-benzol-dicarbonsäure-(1,5) (Dimethyläther- $\alpha$ -resodicarbonsäure). Da das Oreoselon keine freie phenolische OH-Gruppe besaß, mußten wir eine der folgenden tricyclischen Strukturformeln in Betracht

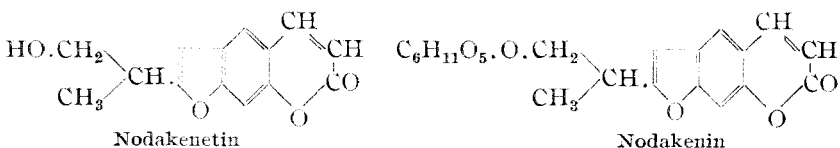


ziehen, welche beide die bisher mitgeteilten Abbaureaktionen erklären. Da es nun gelang, durch zweckmäßig geleitete Oxydation des Oreoselons zur Isobuttersäure und zur  $\alpha$ -Oxy-isovaleriansäure zu gelangen, war die Fünfringformel bewiesen, dagegen das Vorliegen eines 2,2-Dimethyl-chroman-Ringes im Oreoselon ausgeschlossen. Das letztgenannte Ringsystem, das wir vor mehreren Jahren für Peucedanin und Oreoselon diskutiert haben, liegt aber anderen natürlichen Cumarinen zugrunde, wie Robertson an dem später zu besprechenden Xanthyletin und Xanthoxyletin zeigen konnte.

Das Peucedanin ist der Enol-methyläther des Oreoselons. Damit steht nicht nur die leichte Verseifbarkeit des Peucedanins in saurer Lösung, die zum Oreoselon führt, in Übereinstimmung, sondern auch das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung. Hierbei nahm das Peucedanin entsprechend unserer Formulierung 4 H-Atome auf, und das Reaktionsprodukt spaltete analog dem Verhalten von 3-Oxy-cumaranen leicht Methylalkohol ab. Die dabei neu gebildete Doppelbindung ließ sich wieder durch Hydrierung nachweisen, und die so erhaltene Verbindung kann man als Isopropyl-tetrahydro-psoralen bezeichnen (Späth, Klager, Schlösser).



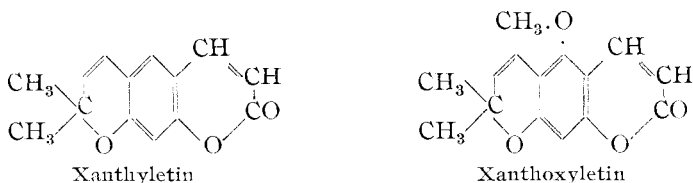
Eine japanische Peucedanum-Art, *Peucedanum decursivum* Maxim, enthält ein Cumarin-glucosid, das Nodakenin  $C_{20}H_{24}O_9$ , das bei der Spaltung Nodakenetin,  $C_{14}H_{14}O_4$ , und *d*-Glucose ergibt. Das Nodakenetin haben wir auch als solches in geringer Menge in dieser Pflanze gefunden. Arima erhielt bei der Oxydation des Nodakenetins 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) und bekam hierdurch einen teilweisen Einblick in den Aufbau dieser Verbindung. Durch Einwirkung von  $P_2O_5$  konnten Späth und Kainrath aus Nodakenetin Wasser abspalten und durch katalytische Hydrierung des hierbei gewonnenen Anhydro-nodakenetins das oben erwähnte Isopropyl-tetrahydro-psoralen isolieren. Da die Hydroxylgruppe des Nodakenetins nach ihrem ganzen Verhalten primären Charakter hat, kommen dem Nodakenin und dem Nodakenetin die folgenden Formeln zu:



## 5) Cumarine mit einem 2,2-Dimethyl-1,2-chromen-Ring.

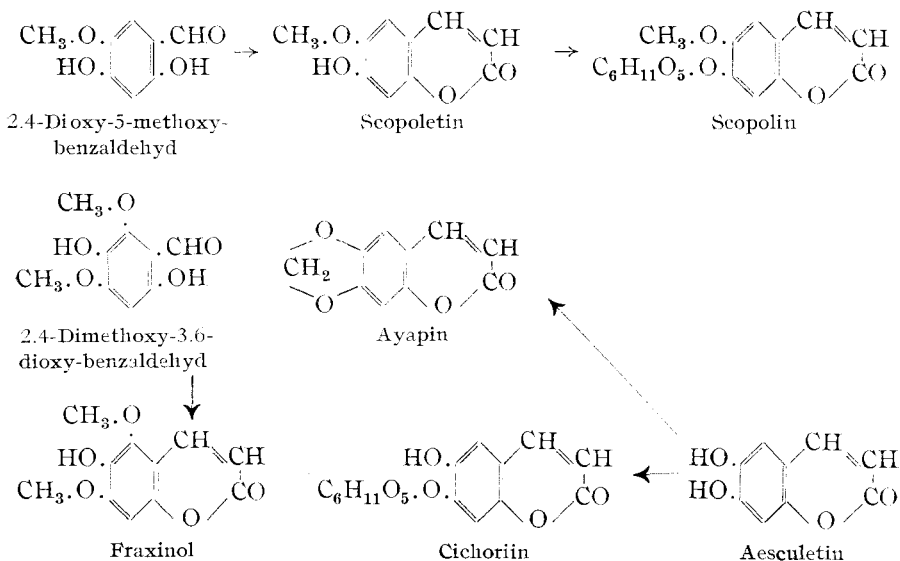
Dieser Gruppe gehören gegenwärtig erst 2 Verbindungen an, welche in der Rinde von *Xanthoxylum americanum* vorkommen, nämlich Xanthoxyletin (oder Xanthoxylin N) und Xanthyletin.

Die Aufklärung dieser Stoffe hat Robertson durchgeföhrt<sup>21)</sup>. Er erkannte beide Verbindungen als Cumarine und erhielt einen tieferen Einblick in ihren Aufbau durch ihre Ozonisation. Die hierbei auftretenden Aldehyde und ihre Umwandlungsprodukte wurden mit synthetischen Verbindungen identifiziert, in welchen einmal der Cumarin-Ring, das anderemal der 2,2-Dimethyl-chroman-Komplex vorhanden war. Hierdurch ergaben sich für beide Naturstoffe die folgenden Formeln:



## Synthesen der natürlichen Cumarine.

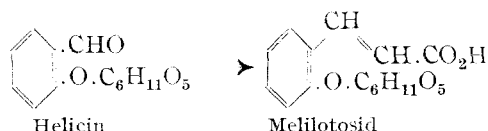
Die synthetische Darstellung der natürlichen Oxy-cumarine Umbelliferon, Herniarin, Citropten, Aesculetin und Daphnetin ist schon vor längerer Zeit nach den bekannten Methoden von W. H. Perkin und v. Pechmann durchgeführt worden. Die Synthese derartigen Cumarine bereitet dann einige Schwierigkeiten, wenn die erforderlichen Ausgangsmaterialien nicht so



<sup>21)</sup> A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London **1937**, 286; J. C. Bell u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1936**, 1828; vergl. H. Dieterle u. E. Kruta, Arch. Pharmaz. **275**, 45 [1937].

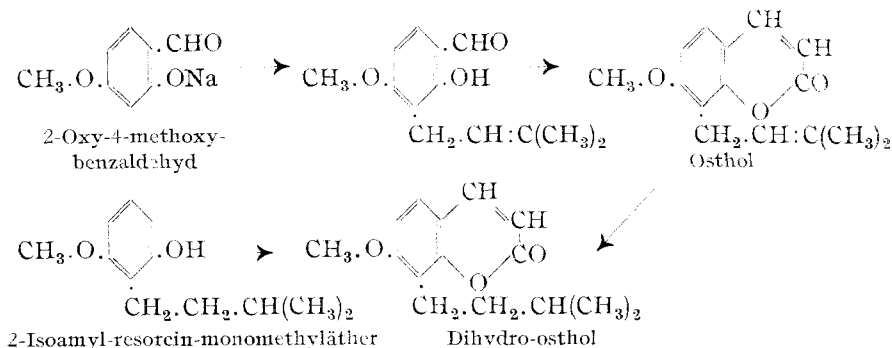
leicht zugänglich sind. So wurden erst in den letzten Jahren von Seka und Robertson das Scopoletin (6-Methoxy-7-oxy-cumarin) aus dem 2,4-Dioxy-5-methoxy-benzaldehyd dargestellt<sup>22)</sup>, das Ayapin durch Methylierung des Aesculetins von Späth und Bose<sup>13)</sup> erhalten und schließlich das Fraxinol (5,7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin) von Späth und Jerzmanowska aus 2,4-Dimethoxy-3,6-dioxy-benzaldehyd gewonnen<sup>16)</sup>.

Für die Synthese der Glucoside der phenolischen Cumarine ist in einigen Fällen die Umsetzung mit Aceto-brom-glucose erfolgreich gewesen. So haben Seka<sup>10)</sup> und auch Merz aus Aesculetin das Cichoriin erhalten, und von Merz ist auch das reine Scopolin aufgebaut worden<sup>11)</sup>. F. Mauthner hat sein synthetisches Umbelliferon-glucosid als Isomeres des Skimmins aufgefaßt<sup>23)</sup>, während das synthetische Daphnetin-glucosid von Leone ein Isomeres des natürlichen Daphnins vorstellt (F. Wessely, Sh. Hattori)<sup>14)</sup>.



Aus dem Helicin (Glucosid des Salicyl-aldehyds) konnte durch Kondensation mit Malonsäure das Melilotosid synthetisch dargestellt werden<sup>24)</sup>.

In der Gruppe der alkylierten Oxy-cumarine haben Späth und Holzen die Synthese des Osthol beschrieben. Bei der Einwirkung von  $\gamma, \gamma$ -Dimethylallylbromid auf das Natriumsalz des 2-Oxy-4-methoxy-benzaldehyds in Benzol-Lösung entstand unter Eintritt des Restes in den Kern 2-Oxy-3- $[\gamma, \gamma$ -dimethyl-allyl]-4-methoxy-benzaldehyd, der beim nachfolgenden Ringschluß mit Natriumacetat und Essigsäure-anhydrid Osthol lieferte. Späth und Takei haben ferner die Synthese des Dihydro-osthols durch Einwirkung von Äpfelsäure und Schwefelsäure auf 2-Isoamyl-resorcin-monomethyläther erreicht; eine ähnliche Synthese führten Haller und Acree durch<sup>25)</sup>.

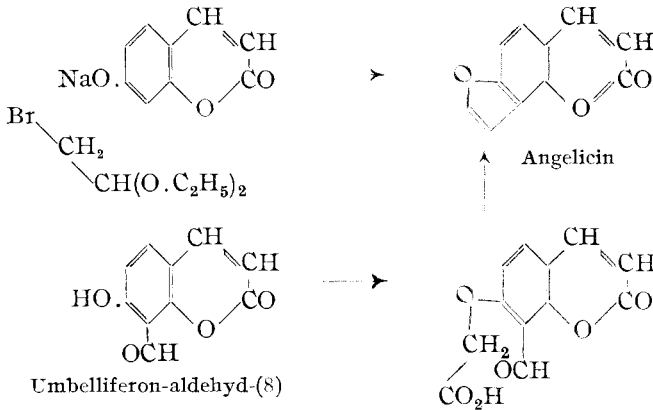


<sup>22)</sup> R. Seka u. P. Kallir, B. **64**, 909 [1931]; F. S. H. Head u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1931**, 1241. <sup>23)</sup> Journ. prakt. chem. [2] **91**, 174 [1915].

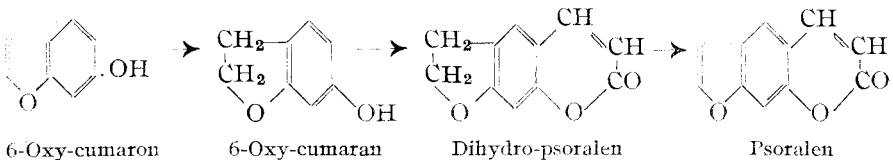
<sup>24)</sup> J. Shinoda u. M. Imaida, Journ. chem. Soc. Japan **54**, 107 [1934] (C. **1934** II, 3388).

<sup>25)</sup> E. Späth, S. Takei u. Sh. Miyajima, B. **67**, 262 [1934]; H. I. Haller u. F. Acree, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 1389 [1934].

Recht weit sind wir bei den Synthesen der natürlichen Furo-cumarine gekommen. Die Darstellung der beiden Stammsubstanzen, des Angelicins und des Psoralens, erreichten wir auf folgenden Wegen: Umbelliferon-natrium und Bromacetal lieferten beim Erhitzen auf höhere Temperatur in etwa 0.1-proz. Ausbeute direkt Angelicin. Späth und Pailer haben eine bessere Darstellung in der Weise erzielt, daß sie zuerst den Umbelliferon-aldehyd-(8) synthetisierten, seine Natriumverbindung mit Jodessigester umsetzten und daraus durch Verseifen eine Säure erhielten, die mit Essigsäureanhydrid den Furanring schloß und unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung Angelicin ergab. In neuester Zeit hat auch Limaye eine Verbindung von der Konstitution des Angelicins synthetisch aus 4-Oxy-cumaron dargestellt<sup>26)</sup>.



Bei der Synthese des Psoralens, die Späth, Manjunath, Pailer und Jois beschrieben haben, gingen wir vom 6-Oxy-cumaron aus, hydrierten zum 6-Oxy-cumaran und führten jetzt erst die Cumarin-Synthese mit Äpfelsäure und Schwefelsäure durch, weil die nichthydrierte Verbindung bei dieser Reaktion verharzte. So entstand das Dihydro-psoralen, das durch Behandeln mit Pd-Mohr am Dihydro-furan-Ring zum Psoralen dehydriert werden konnte.



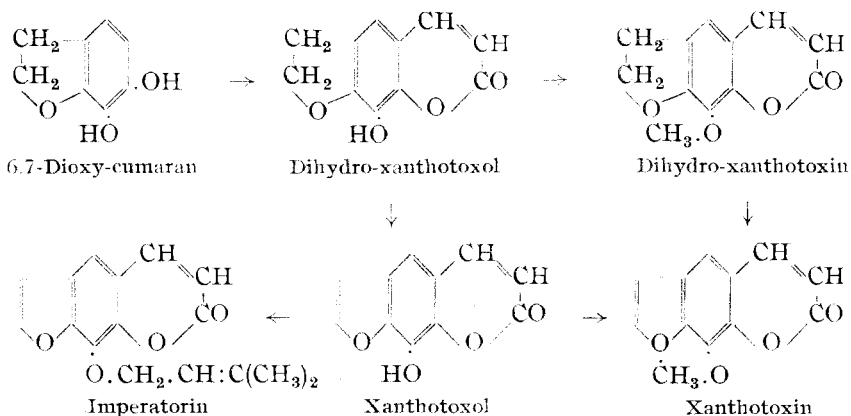
Zur künstlichen Darstellung des Xanthotoxols haben Späth und Pailer zunächst das 6.7-Dioxy-cumaran hergestellt und es mit Äpfelsäure zum Dihydro-xanthotoxol kondensiert, das dann durch Dehydrierung Xanthotoxol<sup>20)</sup> lieferte. Um Xanthotoxin zu erhalten, wurde entweder das Xanthotoxol methyliert oder das Dihydro-xanthotoxol zuerst methyliert und dann dehydriert.

<sup>26)</sup> D. B. Limaye, *Rasāyanam* 1, 1 [1936] (C. 1936 II, 83).

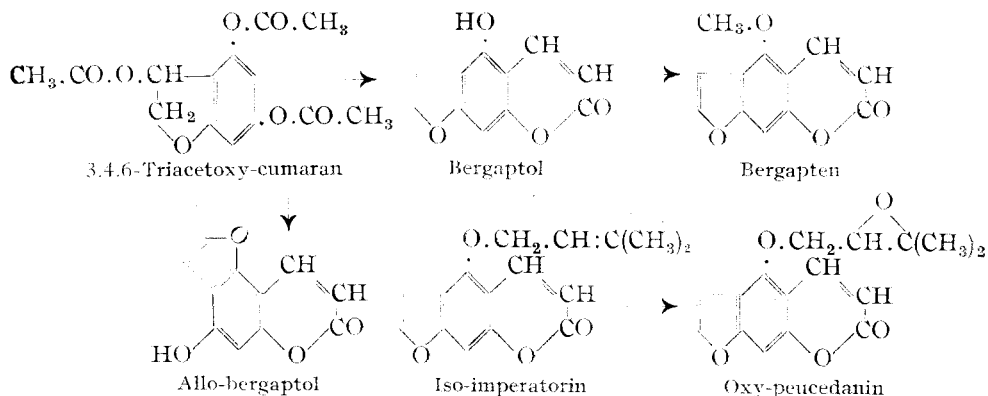
<sup>27)</sup> B. 70, 243, 478 [1937].



Aus dem Xanthotoxol wurde auch das Imperatorin aufgebaut. Späth und Holzen ließen auf Xanthotoxol-natrium in ätherischer Suspension  $\gamma$ , $\gamma$ -Dimethyl-allylbromid einwirken, wobei Imperatorin in guter Ausbeute entstand. Durch Addition von Sauerstoff an die Doppelbindung der Seitenkette wurde Oxy-imperatorin gebildet.

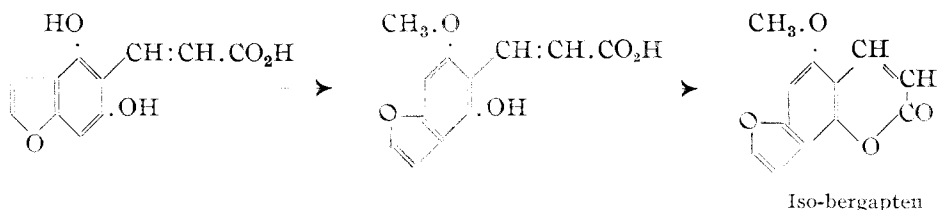


Bei der Synthese des Bergaptols, die Späth, Wessely und Kubiczek vornahmen<sup>27)</sup>, wurde 3.4.6-Triacetoxy-cumaron zum 3.4.6-Triacetoxy-cumaran hydriert und auf diese Verbindung in alkalischer Lösung Na-Formylessigester einwirken gelassen. Hierbei trat Abspaltung der Acetylgruppen ein, und es erfolgte die Kondensation zu einem Reaktionsprodukt, aus dem 2 Verbindungen abgetrennt werden konnten: 7-Oxy-furo-2'.3':5.6-cumarin, das wir Allo-bergaptol nennen, als Hauptprodukt, ferner das Bergaptol.<sup>29)</sup> Die erstere Verbindung lieferte bei der Methylierung Allo-bergapten, die letztere Bergapten. Aus dem Iso-imperatorin erhielten Späth und Holzen durch Einwirkung von Benzopersäure Oxy-peucedanin. Außer der von uns beschriebenen Synthese des Bergaptens hat letzthin Robertson über eine synthetische Darstellung dieses Naturstoffes berichtet<sup>28)</sup>.

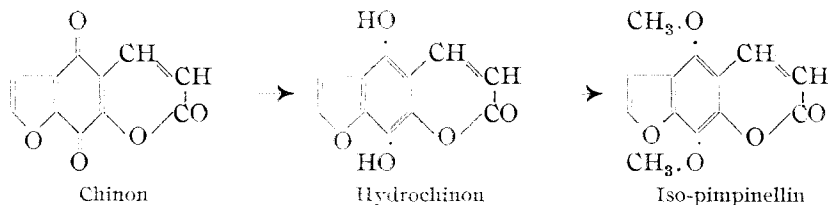


<sup>28)</sup> W. N. Howell u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1937, 293.

Iso-bergapten erhielten Späth und Kubiczek durch Aufspaltung des Lactonringes des Bergaptols, partielle Methylierung und neuerlichen Lacton-Ringschluß nach der anderen Seite<sup>29)</sup>.

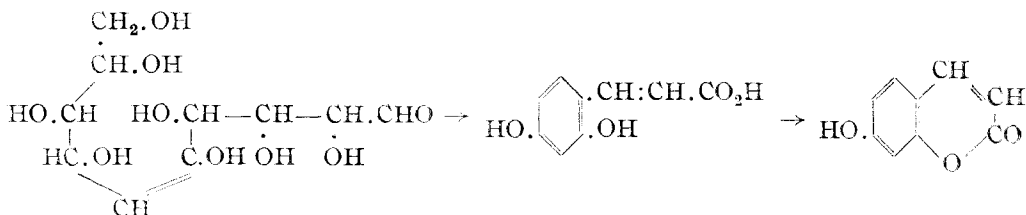


Durch unsere künstliche Darstellung des Bergaptens und des Xanthotoxins ergibt sich auch die des Iso-pimpinellins, welche F. Wessely und E. Nadler durchführten. Das aus Nitro-bergapten und Nitro-xanthotoxin darstellbare Chinon gibt bei der Reduktion und Methylierung das genannte Cumarin.



#### Über die Entstehung der Cumarine in der Pflanze.

Von besonderem Interesse sind Vorstellungen und Untersuchungen, welche die Entstehung der Cumarine in der Pflanze zum Gegenstande haben. Spekulationen in dieser Richtung hat vor einigen Jahren T. Pavolino<sup>30)</sup> ausgesprochen. Er meint, daß sich Pentosen, Pentite und Pentonsäuren zunächst zu einer Zehnerkette kondensieren, die dann durch Abspaltung mehrerer Molekel Wasser sowie von Formaldehyd in Cumarin oder in Oxy-cumarine übergeht. Mit dieser Annahme steht in Einklang, daß die genannten Cumarine keine Verzweigung aufweisen.



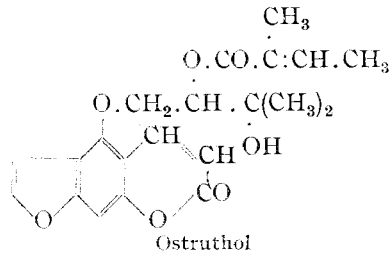
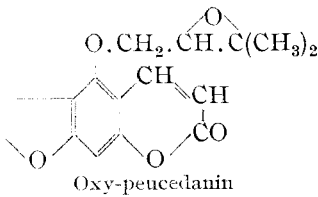
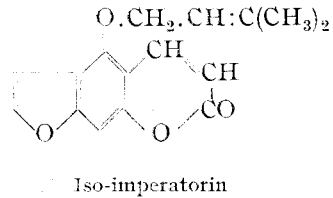
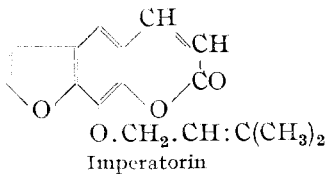
Man könnte sich aber auch vorstellen, daß die Ausgangsmaterialien für die Bildung der Cumarine in der Pflanze Phenole sind, z. B. Resorcin oder Salicylaldehyd und ihre Abkömmlinge, die als solche oder in Form von Derivaten in der Natur auftreten. Wirkt auf diese Phenole der Halbaldehyd der Malonsäure ein, oder reagiert ein Salicylaldehyd mit Malonsäure- bzw. Essigsäure-Abkömmlingen, so könnte man den Ringschluß zum Cumarin entsprechend

<sup>29)</sup> B. 70, 1253 [1937].

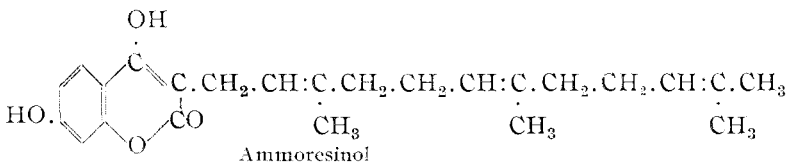
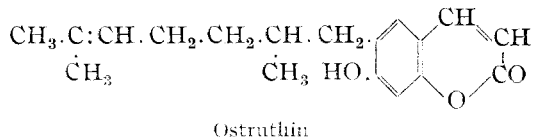
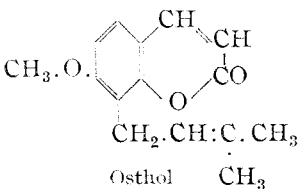
<sup>30)</sup> Riv. ital. Essenze Profumi Piante officinali 8, 327 [1931] (C. 1932 I, 1126).

den bekannten Synthesen für möglich halten. Es wäre von Interesse, zu untersuchen, ob die eben genannten Reaktionen oder ihre Variationen unter einigen Bedingungen, wie die Pflanze sie bietet, unter sogenannten physiologischen Bedingungen, herbeigeführt werden können.

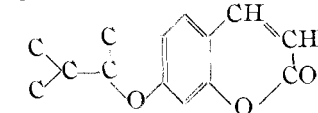
Beim Aufbau vieler natürlicher Cumarine spielt das Isopren eine hervorragende Rolle. In den Furo-cumarinen Imperatorin, Iso-imperatorin, Oxy-peucedanin und Ostruthol liegen Verbindungen vor, welche an Sauerstoffatome ätherartig gebundene Reste enthalten, wie sie sonst in Naturstoffen nirgends beobachtet worden sind. Es handelt sich durchwegs um  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-allyl-äther von Phenolen, an deren Alkylengruppe in einigen Fällen noch weitere Veränderungen eingetreten sind. Wir nehmen an, daß der Baustein dieser Ätherreste die Isopren-Molekel ist.



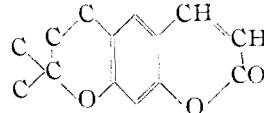
Das Isopren steht übrigens auch mit einer Reihe anderer natürlicher Cumarine in nahem Zusammenhang. Wir können feststellen, daß Osthol und Osthenol Seitenketten mit 5 C-Atomen (1 Doppelbindung, 1 Verzweigung) aufweisen, Ostruthin eine Kette mit 10 C-Atomen (2 Doppelbindungen, 2 Verzweigungen) und schließlich das Ammoresinol eine Kette mit 15 C-Atomen (3 Doppelbindungen, 3 Verzweigungen) besitzt. Die Lage der Doppelbindungen und Verzweigungen zeigt immer die gleiche Regelmäßigkeit und spricht wieder für eine besonders nahe Beziehung zum Isopren als Aufbau-prinzip. Nach unseren bisherigen Erfahrungen stehen diese Seitenketten an



verschiedenen Stellen des Cumarin-Komplexes, nämlich in 8, 6 und 3. Im Toddalo-lacton ist wahrscheinlich eine ähnliche verzweigte Fünferkette anzunehmen. Schließlich stehen noch die Isopropyl-furocumarine (Peucedanin, Oreoselon, Nodakenin, Nodakenetin) und die kürzlich aufgefundenen 2.2-Dimethyl-chromeno-cumarine (Xanthyletin, Xanthoxyletin) in naher Beziehung zum Isopren.

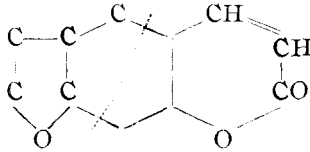


Isopropyl-furo-cumarin-Skelett



Dimethyl-chromeno-cumarin-Skelett

Ferner kann man noch darauf hinweisen, daß auch für die einfachen Furocumarine derart eine Beziehung zum Isopren herausgelesen werden kann, daß die 4 Kohlenstoff-Atome des Furanringes und das der  $\beta$ -Stellung benachbarte des Benzolkernes gleichfalls das Gerüst des Isoprens erkennen lassen. Möglich ist aber auch die Kondensation eines Oxy-cumarins mit einer Zweikohlenstoff-Kette.



Bei der Beurteilung dieser Probleme möchte ich denselben Standpunkt einnehmen wie bei der Frage der Bildung der Alkaloide in der Pflanze, wo vielfach Vorstellungen geäußert und durch chemische Versuche gestützt worden sind. Es wird aber unbedingt notwendig sein, fußend auf diesen z. Tl. wichtigen Vorarbeiten, diese Annahmen durch das Studium des Chemismus der lebenden Pflanzen zu überprüfen.

#### Vorkommen der Cumarine in der Pflanzenwelt.

Cumarin und seine Abkömmlinge sind fast über das ganze Pflanzensystem verbreitet, wenn auch nicht zu verkennen ist, daß bestimmte Familien, so namentlich die Gräser, die Orchideen, die Hülsenfrüchtler, die Rautengewächse, die Doldengewächse, die Lippenblütler und die Korbblütler besonders reich an diesen Naturstoffen sind. In zahlreichen Familien sind hingegen keine Cumarine aufgefunden worden, wozu die Nadelhölzer, die Lilien, die Kakteen, die Primelgewächse und viele andere zu zählen sind. Es ist aber zu erwarten, daß bei einer genaueren Durchforschung der Pflanzen auf Cumarine die Zahl der cumarineführenden Pflanzen und Familien beträchtlich zunehmen wird.

Im folgenden gebe ich, um spätere Untersuchungen der Chemiker auf diesem Gebiet anzuregen, eine möglichst vollständige Zusammenstellung der Pflanzen, in welchen Cumarine aufgefunden worden sind oder bei welchen ihr Vorkommen wahrscheinlich gemacht worden ist. Es ist klar, daß viele dieser oft schon alten Angaben, bei denen nicht immer eine exakte Identifizierung vorgenommen, sondern nach dem Geruch und andern Eigenschaften beurteilt wurde, neuerlich überprüft werden müssen. Die bereits bestrittenen Angaben habe ich wohl meist aufgenommen, aber als unsicher gekennzeichnet. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß einzelne Cumarin-Vorkommnisse in mir unzugänglichen Zeitschriften beschrieben worden sind und daher in der vorliegenden Liste nicht erscheinen.

## Cumarin und Glykoside:

- Lentinus suavissimus* Fr. (Agaricaceae)  
*Lindsaya cultrata* (Willd.) Sw. (Polypodiaceae)  
*Adiantum pedatum* L. (Polypodiaceae), Kraut  
*Adiantum peruvianum* Kl. (Polypodiaceae), Kraut  
*Adiantum trapeziforme* L. (Polypodiaceae), Kraut  
Ruchgras, *Anthoxanthum odoratum* L. (Gramineae), Blätter, Blüte  
*Anthoxanthum aristatum* Boiss. (Gramineae)  
*Hierochloe australis* (Schrad.) R. et S. (Gramineae), Kraut  
*Hierochloe odorata* (L.) Wahlenb. (Gramineae), Rhizom  
*Hierochloe rariflora* Hook. f. (Gramineae)  
*Hierochloe alpina* R. et S. (Gramineae), Kraut  
*Alopecurus geniculatus* L. (Gramineae), unsicher  
*Cinna arundinacea* L. (Gramineae), Kraut  
*Milium effusum* L. (Gramineae), Kraut  
Gerste, *Hordeum sativum* Jess. (Gramineae), Frucht  
Dattelpalme, *Phoenix dactylifera* L. (Palmae), Frucht  
Knabenkraut, *Orchis militaris* L. (= *O. galeata* Poir.) (Orchidaceae), Blätter, als Glucosid, Knollen  
*Orchis simia* Lam. (Orchidaceae), Kraut, als Glucosid  
*Orchis purpurea* Huds. (Orchidaceae), Kraut  
*Orchis coriophora* L. (Orchidaceae), Kraut  
*Gymnadenia odoratissima* (L.) Rich. (= *Orchis odoratissima* L.), im Kraut  
*Gymnadenia conopea* (L.) R.Br. (= *Orchis conopea* L.) (Orchidaceae), Kraut  
*Aceras anthropophora* (L.) R.Br. (Orchidaceae)  
Schwarzes Kohlröschen, *Nigritella nigra* (L.) Rehb. (= *N. angustifolia* Rich.) (Orchidaceae), Blätter  
*Jumellea fragrans* (Thouars) Schltr. (= *Angraecum fragrans* Thouars) (Orchidaceae), Blätter  
*Picus rostrata* Lam. (= *F. radicans* Roxb.) (Moraceae)  
Bruchkraut, *Herniaria glabra* L. (Caryophyllaceae), Kraut, unsicher  
*Achlys triphylla* DC (Berberidaceae)  
*Talauma ovata* St.Hil. (Magnoliaceae), Blätter
- Cinnamomum cassia* Bl. (Lauraceae), Blätter  
*Ceratopetalum apetalum* Don (Cunoniaceae), Rinde und Harz  
*Ceratopetalum gummiferum* Sm. (Cunoniaceae)  
Kirsche, *Prunus avium* L. (Rosaceae), Blätter  
Sauerkirsche, *Prunus cerasus* L. (Rosaceae), Blätter  
*Prunus fruticosa* Pall. (Rosaceae), Blätter  
*Prunus mahaleb* L. (Rosaceae), Blätter und Rinde  
*Copaifera Salikounda* Heck. (Leguminosae), Samen  
Perubalsambaum, Tolubalsambaum, Myroxylon Balsamum (L.) Hrms. (Leguminosae), Samen  
Steinklee, *Melilotus officinalis* (L.) Med. (Leguminosae), Kraut und Blüten, Cumarin als Glucosid  
*Melilotus altissimus* Thuill. (Leguminosae)  
*Melilotus albus* Lam. (Leguminosae)  
*Melilotus hamatus* Stocks. (?) (Leguminosae)  
*Melilotus leucanthus* W. et A. (?) (Leguminosae)  
Tonkabohnenbaum, *Dipteryx odorata* Willd. (Leguminosae), Samen  
*Dipteryx oppositifolia* Willd. (Leguminosae)  
*Dipteryx oleifera* Benth. (Leguminosae)  
*Dipteryx pteropus* Mart. (Leguminosae)  
Raute, *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), Blätter, nicht sicher  
*Vitis sessilifolia* Bak. (Vitaceae), Knollen, nicht sicher  
*Chrysophyllum imperiale* Benth. et Hook. (Sapotaceae), Blätter und Rinde  
*Alyxia stellata* Röm. et Sch. (Apocynaceae), Rinde  
*Macrosiphonia velamo* (St. Hil.) Müll.-Arg. (Apocynaceae), Blätter  
*Chlorocodon Whitei* Hook. f. (Asclepiadaceae), Wurzel, unsicher  
*Melittis melissophyllum* L. (Labiatae), Blätter  
Lavendel, *Lavandula spica* L. (Labiatae), Blüten  
*Solanum paniculatum* L. (Solanaceae), Frucht  
*Stenolobium stans* (L.) Don (Bignoniaceae), Rinde  
*Tabebuia cassinoides* DC (Bignoniaceae), Rinde

- Peristrophe salicifolia* (Bl.) Miq. (= *P. angustifolia* Nees) (Acanthaceae)  
*Graptophyllum pictum* Griff. (Acanthaceae), Blätter, unsicher  
*Rhinacanthus communis* Nees (Acanthaceae), Wurzel  
*Basanacantha spinosa* Schum. (Rubiaceae), Blätter  
*Galium triflorum* Michx. (Rubiaceae), Kraut  
Waldmeister, *Asperula odorata* L. (Rubiaceae), Kraut, als Glucosid  
*Ageratum brachystephanum* Rgl. (Compositae), Blätter  
*Ageratum mexicanum* Sims. (Compositae)  
Hirschzungc, *Trilisa odoratissima* (Willd.) Cass. (= *Liatris odoratissima* Willd.) (Compositae), Blätter  
*Liatris spicata* Willd. (Compositae)  
*Liatris squarrulosa* Michx. (Compositae)  
*Eupatorium incarnatum* Walt. (Compositae)  
*Eupatorium pseudodalea* (DC) Maza et Mol. (= *E. dalea* Kth.) (Compositae)  
*Eupatorium aromaticum* L. (Compositae), Kraut  
*Eupatorium africanum* Ol. et H. (Compositae)  
*Rudbeckia speciosa* Wend. (Compositae), Blätter  
Wucherblume, *Chrysanthemum segetum* L. (Compositae)

## Melilotsäure:

- Melilotusarten (Leguminosae)      *Nicotiana tabacum* L. (Solanaceae), Blätter, unsicher

## Umbelliferon:

- Seidelbast, *Daphne mezereum* L. (Thymelaeaceae), Brenzreaktion mit dem Harz der Rinde  
Liebstöckel, *Levisticum officinale* Koch (Umbelliferae), Brenzreaktion  
*Ferula sumbul* Hook. (Umbelliferae), Wurzel, als Glucosid  
*Ferula galbaniflua* Boiss. et Buhse (Umbelliferae)  
*Ferula foetida* Reg. (Umbelliferae), Brenzreaktion  
*Ferula Szowitziana* DC (Umbelliferae), Harz  
*Meum athamanticum* Jacq. (Umbelliferae), Brenzreaktion  
Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.) (Umbelliferae), Brenzreaktion  
*Laretia acaulis* Gill. et Hook. (Umbelliferae), Harz  
Oleander, *Nerium oleander* (Apocynaceae), Rinde, nicht sicher  
*Hydrangea paniculata* S. et Z., (Apocynaceae), Blüten u. Blütenstiele  
*Hydrangea arborescens* L. (Apocynaceae), Wurzel, Glucosid, nicht sicher  
*Skimmia japonica* Thbg. (Rutaceae), Holz und Blätter  
Kamille, *Matricaria chamomilla* L. (Compositae), Blüten

## Herniarin:

- Bruchkraut, *Herniaria glabra* L. (Caryophyllaceae), Kraut  
Lavendel, *Lavandula spica* L. (Labiatae), Blüten  
Kamille, *Matricaria chamomilla* L. (Compositae), Blüten  
Ayapantee, *Eupatorium triplinerve* Vahl (= *E. aya-paua* Vent.) (Compositae), Blätter

## Citropten (Limettin):

- Citrone, *Citrus limonum* Risso (Rutaceae), Fruchtschale  
*Citrus limetta* Risso (Rutaceae), Frucht  
schale  
*Citrus medica* var. *vulgaris* Risso (Rutaceae), Frucht

## Aesculetin und seine Glucoside:

- Castilleja elastica* Cerv. (Moraceae), Milchsaft, Glucosid, unsicher  
Schlehndorn, *Prunus spinosa* L. (Rosaceae), unsicher  
*Euphorbia lathyris* L. (Euphorbiaceae), Samen  
Roßkastanie, *Aesculus hippocastanum* L. (Hippocastanaceae), Rinde

- Aesculus Pawia* L. (Hippocastanaceae), Rinde  
*Tamarix gallica* L. (Tamaricaceae), Blüten, unsicher  
*Gelsemium sempervirens* Ait. (Loganiaceae), unsicher. Wurzel  
*Brunfelsia Hopeana* Benth. (Solanaceae), Wurzel, unsicher  
*Hymenodictyon excelsum* Wall. (Rubiaceae), Rinde, unsicher  
*Symphoricarpos occidentalis* Hook. (Caprifoliaceae), Glucosid  
*Cichorium intybus* L. (Compositae), Blüten, Cichoriin

## Scopoletin und seine Glucoside:

- Gelsemium sempervirens* Ait. (Loganiaceae), Wurzel  
*Convolvulus scammonia* L. (Convolvulaceae), Wurzel  
*Ipomoea purga* Hyane (Convolvulaceae), Wurzel  
*Ipomoea orizabensis* Led. (Convolvulaceae), Stengel  
*Tollkirsche, Atropa belladonna* L. (Solanaceae), Blätter und Wurzel  
*Scopolia japonica* Max. (Solanaceae), Wurzelstock, Scopolin  
*Scopolia carniolica* Jacq. (Solanaceae), Wurzelstock  
*Scopolia lurida* Dun. (Solanaceae)  
*Alraunwurzel, Mandragora autumnalis* Spr. (Solanaceae), Wurzel  
*Fabiana imbricata* R. et Pav. (Solanaceae), Blätter und Holz, Glucosid  
*Artemisia afra* Jacq. (Compositae)

## Ayapin:

- Eupatorium triplinerve* Vahl (= *E. aya-pana* Vent.) Compositae, Blätter

## Daphnetin und seine Glucoside:

- Setaria italica* (L.) P. B. (= *Panicum italicum* L.) (Gramineae), Kraut, Glucosid, unsicher  
 Seidelbast, *Daphne mezereum* L. (Thymelaeaceae), Blüten und Rinde, Daphnin  
*Daphne gnidium* L. (Thymelaeaceae), Rinde, unsicher  
*Daphne laureola* L. (Thymelaeaceae), Rinde  
*Daphne alpina* L. (Thymelaeaceae), Rinde  
*Daphne odora* Thbg. (Thymelaeaceae), Blätter, Rinde  
*Arthrosolen polycephalus* (P. Meyer) C. A. Meyer (= *Gnidia polycephala* Gilg) (Thymelaeaceae), Glucosid

## Fraxinol (Glucosid):

- Esche, *Fraxinus excelsior* L. (Oleaceae), Rinde

## Fraxetin und Fraxin:

- Aesculus Pawia* L. (Hippocastanaceae), Rinde, Fraxin  
 Roßkastanie, *Aesculus hippocastanum* L. (Hippocastanaceae), Rinde, Fraxin  
 Esche, *Fraxinus excelsior* L. (Oleaceae), Rinde, Fraxin  
 Mannasche, *Fraxinus ornus* L. (Oleaceae), Rinde, Fraxin  
*Fraxinus americana* L. (Oleaceae), Rinde, Fraxin  
*Diervilla japonica* (Thbg.) DC (Caprifoliaceae), Zweige, Fraxin, unsicher  
*Diervilla lonicera* Mill. (= *D. lutea* Pursh. = *D. trifida* Moench.) (Caprifoliaceae), Rinde und Wurzel, Fraxin

## Fraxidin (Glucosid):

- Esche, *Fraxinus excelsior* L. (Oleaceae), Rinde

## Isofraxidin (Glucosid):

- Esche, *Fraxinus excelsior* L. (Oleaceae), Rinde

## 4-Oxy-7-methoxy-cumarin (Brenzreaktion):

- Dorema ammoniacum* Don (Umbelliferae)

## Osthenol:

Engelwurz, *Angelica archangelica* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Osthöl:

Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Engelwurz, *Angelica archangelica* L. (Umbelliferae), Rhizom  
 Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.) belliferae)

## Toddalo-lacton:

*Toddalia aculeata* Pers. (Rutaceae), Wurzelrinde

## Ostruthin:

Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* (Umbelliferae), Rhizom  
 Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.)

## Amuoresinol:

*Dorema amuoniacum* Don (Umbelliferae), Harz

## Angelicin:

*Psoralea corylifolia* L. (Leguminosae), Samen Engelwurz, *Angelica archangelica* L. (Umbelliferae)

## Iso-bergapten:

Bibernell, *Pimpinella saxifraga* L. (Umbelliferae), Rhizom Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Pimpinellin:

Bibernell, *Pimpinella saxifraga* L. (Umbelliferae), Rhizom Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Psoralen:

Feigenbaum, *Ficus carica* L. (Moraceae), Blätter *Psoralea corylifolia* L. (Leguminosae), Samen

## Bergaptol:

*Citrus bergamia* Risso (Rutaceae), Frucht

## Bergapten:

Feigenbaum, *Ficus carica* L. (Moraceae), Blätter *Seseli indicum* (Wall.) W. et A. (Umbelliferae), Frucht  
*Fagara xanthoxyloides* Lam. (Rutaceae), Fruchtschale *Ligusticum acutilobum* S. et Z. (Umbelliferae), Frucht  
*Skimmia laureola* S. et Z. (Rutaceae) Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L. (Umbelliferae), Frucht  
*Citrus bergamia* Risso (Rutaceae), Frucht

## Xanthotoxol:

Engelwurz, *Angelica archangelica* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Xanthotoxin:

*Fagara xanthoxyloides* Lam. (Rutaceae), Fruchtschale *Ruta chalepensis* L. (Rutaceae), Frucht

## Sphondin:

Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Sphondylin:

Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L. (Umbelliferae), Rhizom



## Iso-pimpinellin:

Bibernell, *Pimpinella saxifraga* L. (Umbelliferae), Samen  
*belliferae*), Rhizom Bärenklau, *Heracleum sphondylium* L.  
*Seseli indicum* (Wall.) W. et A. (Umbelliferae), Rhizom

## Iso-imperatorin:

Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.)  
 (Umbelliferae), Rhizom

## Imperatorin:

Bel, *Aegle marmelos* (J.) Corrêa (Rutaceae), Frucht (Umbelliferae), Rhizom  
 Engelwurz, *Angelica archangelica* L. (Umbelliferae), Rhizom  
 Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.)

## Oxy-peucedanin:

*Peucedanum officinale* L. (Umbelliferae), Rhizom  
 Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.)  
 (Umbelliferae), Rhizom

## Ostruthol:

Meisterwurz, *Peucedanum ostruthium* Koch (= *Imperatoria ostruthium* L.)  
 (Umbelliferae), Rhizom

## Peucedanin und Oreosolon:

*Peucedanum officinale* L. (Umbelliferae), Rhizom

## Nodakenetin und Nodakenin:

*Peucedanum decursivum* Maxim. (Umbelliferae), Wurzel

## Xanthyletin:

*Xanthoxylum americanum* Mill. (Rutaceae), Rinde

## Xanthoxyletin:

*Xanthoxylum americanum* Mill. (Rutaceae), Rinde.

## Physiologische Wirkungen der Cumarine.

Eine interessante Untersuchung über die physiologische Wirkung des Daphnins für die Pflanze hat T. Asai<sup>31)</sup> veröffentlicht. Dieser Autor zeigte nämlich, daß *Daphne odora* Thunb. je nach der Vegetationsperiode sehr verschiedene Mengen von Daphnin in ihren Blättern enthält. Die sich entfaltenden Laubknospen zeigen den bemerkenswerten Gehalt von 21.78% der Trockensubstanz an Daphnin, voll entwickelte Blätter enthalten immerhin noch 6—7%, bis schließlich der Gehalt auf 1—3% zurückgeht und bis zum Abfallen der Blätter in dieser Größenordnung bleibt. Asai zieht daraus den Schluß, daß das Vorkommen des Glucosids Daphnin in der Pflanze in näherer Beziehung zur Absorption kurzwelliger Strahlen steht, daß dieser Stoff hierdurch eine wichtige Rolle als Schutz gegen die schädliche Wirkung des kurzwelligen Lichtes spielt.

Cumarine haben sich als physiologisch wirksam bei Tier und Mensch erwiesen. Auf diesem Gebiete sind namentlich Arbeiten von Levaditi, Ellinger, Bergström, Rai und Trendelenburg durchgeführt worden.

<sup>31)</sup> Acta phytochim. 5, 9 [1930/31] (C. 1930 II, 408).

In E. Mercks Jahresbericht 1936 befindet sich eine Zusammenstellung der diesbezüglichen Literatur<sup>32)</sup>.

Zunächst kann man feststellen, daß das einfache Cumarin, begünstigt durch seinen Teilungskoeffizienten zwischen Lipoiden und Wasser, für Kaninchen, Frösche, Regenwürmer und gewiß auch für viele andere Tiere als Narkoticum wirkt. An der Maus erwies sich das Cumarin sedativ und hypnotisch. Bei manchen Tieren ist die toxische Wirkung vorherrschend, so namentlich beim Hund. Etwa 5 g töten ein Schaf, die tödliche Dosis für Pferd und Rind liegt um 40 g. Für die Pflanzenfresser spielt demnach der Gehalt der Futterpflanzen an Cumarin eine wichtige Rolle, und man war daher bestrebt, den Steinklee, der eine altbekannte Cumarinpflanze ist, in cumarin-armen Varietäten zu züchten. R. Wasicky hat die Einwirkung von Peucedanin, Ostruthin und Pimpinellin auf Mäuse, Ratten und Meer-schweinchen untersucht, ihre geringe Giftigkeit festgestellt und beobachtet, daß diese Verbindungen die Darmresorption anderer Stoffe begünstigen.

Über die Einwirkung von einigen wenigen natürlichen Cumarinen auf Fische haben Priess, Rost und Sieburg seinerzeit berichtet. Gelegentlich der rein chemischen Arbeiten über natürliche Cumarine haben E. Späth und F. Kuffner mit einem Süßwasserfisch, dem unter dem Namen Guppyi bekannten *Lebistes reticulatus*, eine größere Anzahl von Versuchen unternommen<sup>3)</sup>, um die Wirkung der Cumarine auf diese Fischart zu prüfen. Hierbei kam es uns nur darauf an, die unmittelbar zu beobachtenden Erscheinungen festzustellen, nicht aber in diesen Fragenkomplex soweit einzudringen, als es die Aufgabe der Physiologen und Pharmakologen ist. Trotz der niedrigen Konzentrationen, die wegen der Schwerlöslichkeit der meisten Cumarine angewandt werden mußten, erwiesen sich viele von ihnen als stark wirksame Stoffe, die verschiedene auffällige Erscheinungen an den Fischen hervorriefen. Anfangs zeigte sich bei diesen Tieren meist erregende, dann aber beruhigende Wirkung. Sie verloren allmählich das Gleichgewicht, lagen oder schwammen auf dem Rücken, stellten dann die Fortbewegung ganz ein und schließlich erfolgte der Tod. Die Konzentration, bei welcher nach einigen Stunden letale Wirkung auftrat, war in ausgeprägter Weise von der Konstitution des verwendeten Cumarins abhängig. Während das einfache Cumarin erst bei einer Konzentration von 1 g Cumarin auf 6800 ccm Wasser tödlich war, erfolgte derselbe Effekt beim Methyläther des Allo-imperatorins schon bei einer Verdünnung von 1:100000. Die absoluten Mengen an Cumarinen, die bei den Versuchen im Fischkörper die Wirkung hervorrufen, sind natürlich außerordentlich gering. Insgesamt wurden 40 Cumarine zu diesen Versuchen herangezogen. Viele dieser Stoffe erwiesen sich giftiger als Pikrotoxin. Die Phenol-Cumarine waren nur wenig wirksam, doch stieg die Toxizität mit der Alkylierung beträchtlich an. Cumarin, 3-Chlor-cumarin und namentlich das Angelicin zeigten eine starke Narkosewirkung auf Fische. Die Tiere verfielen meist schon nach 30--100 Sek. in Rückenlage, lebten ohne erkennbaren Schaden etwa 12 Stdn., reagierten auf Klopfen an der Gefäßwand und wurden in Frischwasser bald wieder wohlauf, was für Tierversuche von Bedeutung werden könnte.

Gegen den Menschen zeigt das Cumarin selbst nur eine geringe Giftigkeit, da erst Mengen von etwa 4 g Erscheinungen des Übelbefindens und Schwäche-

<sup>32)</sup> F. v. Werder, E. Mercks Jahresbericht 50, 88 (C. 1937 I. 3633).

zustände verursachen. Das Cumarin schädigt nicht ausgeprägt das Herz, hemmt die Erregbarkeit des Nervus sympathicus und erzeugt eine Lähmung der glatten Muskulatur. Das Dihydro-cumarin (Melilotol), der *o*-Oxyphenylpropylalkohol und das Chroman haben nach Fromherz auf den Menschen narkotische Wirkungen, doch wurde bei diesen Stoffen die Einführung in die Humanmedizin noch nicht erreicht. F. v. Werder hat über 100 Abkömmlinge der leicht darstellbaren Cumarin-carbonsäure-(3), die wohl noch nicht in der Natur aufgefunden worden ist, aber jedenfalls als Pflanzenstoff zu erwarten ist, synthetisiert und diese Stoffe auf ihre Wirkung und praktische Verwertung als Heilmittel untersucht. Die Cumarin-carbonsäure-(3) wirkt in kleinen Mengen sedativ, in größeren hypnotisch. Unter den Derivaten dieser Säure hat sich vor allem das Diäthylamid bei allgemeiner Nervosität, verschiedenen neurasthenischen und hysterischen Beschwerden gut bewährt. Auch führten Versuche zum Erfolg, verschiedenen Heilmitteln durch Kombination mit der Cumarin-carbonsäure-(3) eine sedative Komponente zu verleihen und unerwünschte Nebenwirkungen zu paralysieren.

Da einige Oxy-cumarine die Fähigkeit haben, ultraviolettes Licht zu absorbieren, finden sie nach den Untersuchungen von C. Mannich ausgedehnte Verwendung zur Herstellung von Hautschutzmitteln. In jüngster Zeit hat sich auch  $\beta$ -Methyl-aesculetin als Bestandteil eines Expectorans verwenden lassen.

Das weite Gebiet der natürlichen und auch der synthetischen Cumarine ist hinsichtlich der Erforschung ihrer Wirkung auf den Menschen erst im Anfangsstadium der Entwicklung. Immerhin darf man erwarten, daß der Cumarin-Komplex als Baustein von neuen Heilmitteln Bedeutung erlangen wird. Dafür spricht schon der Umstand, daß viele cumarineführende Pflanzenmaterialien seit Jahrhunderten sowohl in unserem heimischen Arzneischatz als auch besonders in der Volksmedizin der Tropen einen geachteten Platz einnehmen. Es wäre daher wünschenswert, wenn die Wissenszweige, welche die Auswertung der chemischen Verbindungen für die Medizin zur Aufgabe haben, auch den Cumarinen eine sorgfältige Durchforschung angedeihen lassen würden.

---