

132. Horst Böhme und Erich Schneider: Oxydativer Abbau und Konstitution des Auraptens.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 3. März 1939.)

Auraptin, ein Bestandteil des bitteren Pomeranzenschalenöls, gehört nach seinem chemischen Verhalten zu den natürlichen Cumarinen. Wir konnten neben der Lactongruppe ferner die Anwesenheit einer Methoxygruppe und einer äthylenoxyd-artigen Gruppierung nachweisen¹⁾. Da die Elementaranalysen des Auraptens auf die Formel $C_{15}H_{16}O_4$ deuteten, so waren damit die Funktionen der vier im Auraptin enthaltenen Sauerstoffatome festgelegt.

Die Stellung der einzelnen Gruppen am Cumarinskelett sollte durch oxydativen Abbau geklärt werden. Wir konnten aber weder durch Alkalischnmelze noch durch Ozonisierung zu krystallinen Abbauprodukten gelangen. Den gewünschten Aufschluß brachte schließlich die Oxydation mit Chromsäure in Eisessig. Hierbei konnten wir als flüchtigen Bestandteil Aceton nachweisen (mit Hilfe der Legalschen Reaktion sowie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des *p*-Nitrophenylhydrazons). Daneben erhielten wir eine krystallisierte, zwischen 254^o und 255^o schmelzende Säure, deren Analysendaten auf die Formel $C_{12}H_{10}O_5$ deuteten. Die Bestimmung nach Zeisel ergab die Anwesenheit einer Methoxygruppe, und bei der nach Erhitzen mit überschüssiger Lauge durchgeführten Titration wurde das typische Verhalten eines Cumarins wahrgenommen.

Bruttoformel, Schmelzpunkt und das übrige Verhalten dieser Cumarincarbonsäure machten es wahrscheinlich, daß wir es mit der von A. Butenandt und A. Marten²⁾ durch Chromsäure-Oxydation aus Osthol (II) erhaltenen Ostholsäure (VII) zu tun hatten, deren Konstitution von E. Späth und O. Pesta³⁾ als [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure erkannt wurde. Die Identität wurde weiter durch den bei 154—155^o schmelzenden Methylester wahrscheinlich gemacht, sowie durch das bei der Decarboxylierung der Säure erhaltene Produkt, das nach Analysendaten, Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften mit dem von Späth³⁾ durch Decarboxylierung der Ostholsäure erhaltenen 7-Methoxy-8-methyl-cumarin (VIII) identisch sein dürfte. Auch der Mischschmelzpunkt mit einer aus Osthol gewonnenen Vergleichssubstanz, für deren Überlassung wir Hrn. Prof. E. Späth auch an dieser Stelle ergebenst danken möchten, zeigte keine Depression.

Das Ergebnis dieser Oxydation gibt weitgehenden Aufschluß über die Konstitution des Auraptens. Man erkennt, daß im Auraptin außer der in 7-Stellung befindlichen Methoxygruppe nur noch eine Seitenkette in 8-Stellung vorhanden ist, die aus fünf Kohlenstoffatomen besteht. Da man ferner annehmen muß, daß die in dieser Kette enthaltene Äthylenoxyd-Gruppierung bei der Chromsäureoxydation zunächst unter dem Einfluß des sauren Mediums zum Keton isomerisiert wird⁴⁾, so bestehen, damit die Bildung von Aceton und Ostholsäure verständlich wird, nur noch die Möglichkeiten I und III für die Konstitution des Auraptens.

¹⁾ H. Böhme u. G. Pietsch, B. **72**, 773 [1939], voranstehend.

²⁾ A. **495**, 187 [1932].

³⁾ B. **66**, 754 [1933].

⁴⁾ Auch aus Isoauraptin entsteht bei der Chromsäureoxydation Ostholsäure.

Die Entscheidung, welche der beiden Formeln richtig ist, sollte auf folgendem Wege gefällt werden. Die Äthylenoxydbrücke sollte durch Erhitzen mit 1-proz. Oxalsäurelösung zum Aurapten-hydrat (IV) aufgespalten werden. Diese Verbindung mußte sich als α -Glykol mit Bleitetraacetat nach R. Criegee⁵⁾ oxydativ spalten lassen, und die dabei erhaltenen Aldehyde bzw. Ketone mußten dann einen eindeutigen Hinweis auf die Lage der Äthylenoxydbrücke geben. Wir haben diese Reaktion zunächst mit einer geringen Menge Aurapten-hydrat quantitativ durchgeführt und fanden, daß für 1 Mol. Aurapten-hydrat 1 Mol. Bleitetraacetat verbraucht wurde, ein Befund, der gleichzeitig die Glykolnatur des Aurapten-hydrats bestätigt. Bei einem präparativen Ansatz konnten wir dann als das eine Spaltprodukt Aceton nachweisen und als das andere einen Aldehyd der Formel $C_{12}H_{10}O_4$ (VI). Dieser wurde durch Oxydation mit Silberoxyd nach der Methode von Delépine⁶⁾ in die zugehörige Säure (VII) übergeführt, die sich durch den Mischschmelzpunkt mit der durch direkte Oxydation aus Aurapten erhaltenen Ostholensäure identisch erwies.

Alle Befunde sprechen somit eindeutig für eine Konstitution des Auraptens im Sinne der Formel I. Diese wird auch durch die Eigenschaften des Auraptens bestätigt und kann ferner eine Erklärung für die früher geschilderten sterischen Wirkungen geben, die bei den durch alkalische Aufspaltung des Auraptens erhaltenen stereoisomeren Auraptensäuren festgestellt wurden^{6a)}. Zur Erklärung dieser Tatsachen mußte man ja die Existenz einer Seitenkette in 8-Stellung annehmen, die auf die *o*-ständige Hydroxylgruppe abschirmend wirkt. Auch die 7-Stellung der Methoxylgruppe war sehr wahrscheinlich, da alle bisher isolierten natürlichen Cumarine, die außer dem Sauerstoff des Lactonringes noch ein oder mehrere andere Sauerstoffatome am Kern gebunden haben, sich vom 7-Oxy-cumarin ableiten.

Ferner hat diese Formel wegen ihrer nahen Beziehung zu dem bereits bekannten natürlichen Cumarin Osthol (II)⁷⁾ große Wahrscheinlichkeit, und es wurde hierdurch gleichzeitig ein endgültiger Beweis für die angenommene Struktur des Auraptens ermöglicht. Es gelang nämlich, durch Oxydation von Osthol mit Phthalmonopersäure⁸⁾ in ätherischer Lösung ein Produkt zu erhalten, das durch Erhitzen mit 20-proz. Schwefelsäure in Isoaurapten (V) überging. Hierbei wird also zunächst die Doppelbindung im Osthol zu dem entsprechenden Äthylenoxyd (I) oxydiert, das aber im Gegensatz zum natürlichen Aurapten optisch inaktiv ist. Bei der Isomerisierung zum Keton kommt man aber in beiden Fällen zum inaktiven Isoaurapten (V). Die

⁵⁾ A. **495**, 211 [1932].

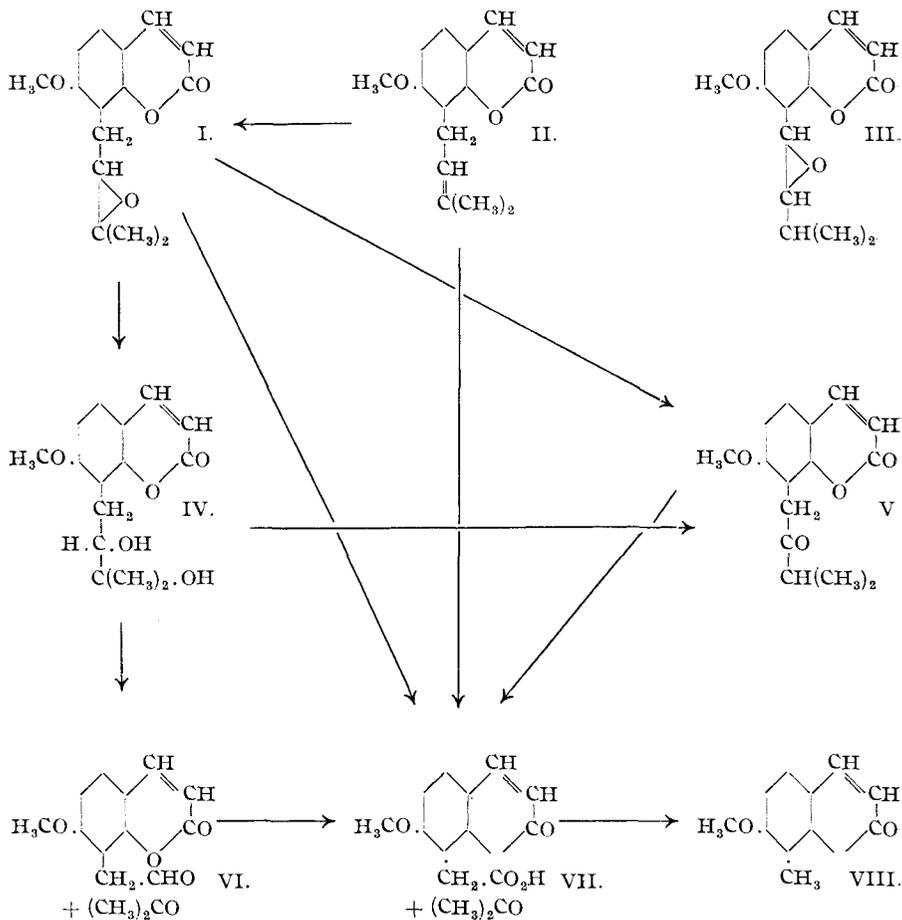
⁶⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **149**, 39 [1909].

^{6a)} Nachschrift bei der Korrektur: Inzwischen haben T. Noguchi und M. Kawanami im März-Heft dieser Zeitschrift das ähnliche Verhalten eines anderen natürlichen Cumarins beschrieben. Sie erhielten beim Erhitzen von Byak-Angelicol mit alkohol. Lauge eine Carbonsäure, die keine Tendenz zeigte, den Lactonring zurückzuschließen. Die japan. Autoren glauben diese Tatsache durch eine unter dem Einfluß des Alkalis stattfindende „Umesterung“ erklären zu können und vermuten die Entstehung eines sauerstoffhaltigen Ringsystems. Die von uns bereits in Aussicht gestellten näheren Untersuchungen werden entscheiden, ob diese Auffassung zu Recht besteht oder unsere Vermutung einer sterischen Hinderung.

⁷⁾ J. Herzog u. D. Krohn, Arch. Pharmaz. **247**, 553 [1909].

⁸⁾ H. Böhme, B. **70**, 379 [1937].

auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen erwiesen sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch⁹⁾. Die Konstitution des Auraptens dürfte damit eindeutig im Sinne der Formel I festgelegt sein.



Beschreibung der Versuche.

Chromsäure-Oxydation des Auraptens.

0.5 g Aurapten wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0.5 g Chromsäure in 5 ccm Wasser versetzt. Das Ganze blieb 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und zunächst einige ccm im Vak. abdestilliert, die zum Nachweis des Acetons dienen (Legalsche Probe, Schmp. und Mischschmp. des *p*-Nitrophenylhydrazons). Der Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt, um neutrale Stoffe und nicht oxydiertes Aurapten zu entfernen. Dann wurde

⁹⁾ Auch die aus beiden Verbindungen dargestellten Oxime erwiesen sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch.

mit 20-proz. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mit viel Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde zur Abtrennung u. U. entstandener Phenole wieder mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt und diese Lösung nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure wieder ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und dem Abdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein brauner Rückstand, der mehrfach aus wenig Methylalkohol sowie viel Essigester umkrystallisiert und anschließend bei 220—230°/0.01 mm sublimiert wurde.

[7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure bildet rein weiße Krystalle vom Schmp. 254—255°.

4.190, 2.941 mg Sbst.: 9.480, 6.670 mg CO₂, 1.685, 1.090 mg H₂O. — 3.919 mg Sbst.: 3.800 mg AgJ.

C₁₂H₁₀O₅. Ber. C 61.55, H 4.31, OCH₃ 13.2.
Gef. „ 61.71, 61.88, „ 4.50, 4.15, „ 12.8.

Bestimmung der Carboxylgruppe durch Titration: 86.6 mg Sbst.: 3.8 ccm n₁₀-alkohol. KOH. Ber. 3.7 ccm.

Methylester: 0.2 g [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure wurden in Essigester gelöst und mit überschüss. Diazomethan versetzt. Nach eintägigem Stehenlassen wurde die Lösung mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde mehrmals aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert und aus einem Luftbad von 130—150° bei 0.009 mm sublimiert. Weiße Krystalle, Schmp. 154—155°.

4.707 mg Sbst.: 10.830 mg CO₂, 2.070 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₅. Ber. C 62.90, H 4.87. Gef. C 62.78, H 4.92.

7-Methoxy-8-methyl-cumarin.

0.55 g [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure wurden 45 Min. mit 30 g frisch destilliertem Chinolin und 3 g Naturkupfer C (Kahlbaum) zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 400 ccm Äther zugesetzt, vom Kupfer abfiltriert und zur Abtrennung des Chinolins gründlich mit viel 3-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden anschließend mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand aus einem Luftbad von 130—150° sublimiert. Das erhaltene Produkt wurde mehrmals mit Äther gewaschen und anschließend noch einmal bei 110—125°/0.008 mm sublimiert. Weiße Krystalle, Schmp. 136.5—137.5°.

4.872 mg Sbst.: 12.425 mg CO₂, 2.350 mg H₂O.

C₁₁H₁₀O₃. Ber. C 69.50, H 5.30. Gef. C 69.62, H 5.40.

Oxydative Spaltung von Aurapten-hydrat mit Bleitetraacetat.

Ein quantitativer Ansatz zeigte, daß zur Oxydation von 53.6 mg Aurapten-hydrat 82.3 mg Bleitetraacetat verbraucht wurden (ber. für eine α-Glykol-Gruppe 85.4 mg).

Zur Isolierung der dabei gebildeten Carbonylverbindungen wurden 0.5 g Aurapten-hydrat in 7 ccm Eisessig gelöst und mit der Lösung von 0.79 g

Bleitetraacetat in 25 ccm Eisessig versetzt. Das Ganze blieb 17 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wurde anschließend noch $\frac{1}{4}$ Stde. im Wasserbad auf 40° erwärmt. Dann wurde mit 10 ccm Wasser versetzt und ein geringer Teil im Vak. abdestilliert; im Destillat ließ sich mit Hilfe der Legalschen Reaktion Aceton nachweisen. Die zurückgebliebene Flüssigkeit wurde weiter eingengt, wobei sich bald weiße Krystalle abschieden, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Essigsäure im Hochvakuum (0.008 mm, 130°) sublimiert wurden.

[7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-acetaldehyd bildet weiße Krystalle, Schmp. 160°, die mit alkalischer Silberlösung sofort unter Schwarzfärbung reagieren.

5.363 mg Subst.: 12.980 mg CO₂, 2.270 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₄. Ber. C 66.06, H 4.63. Gef. C 66.16, H 4.74.

Oxydation des [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-acetaldehyds mit Silberoxyd.

0.5 g Aldehyd wurden in der Wärme in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 1.2 g Silbernitrat in 5 ccm Wasser versetzt. Unter mechanischem Rühren wurden innerhalb von 3 Stdn. 19 ccm $n_{/2}$ -NaOH zutropfen gelassen. Das Ganze blieb 16 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das ausgeschiedene Silber durch Zentrifugieren abgetrennt und die hinterbliebene Lösung auf dem Wasserbad auf 20 ccm eingengt. Nach Zusatz von 10 g Natriumacetat wurde mit 20-proz. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde das Lösungsmittel verdunstet und der Rückstand bei 0.009 mm aus einem Luftbad von 220—240° sublimiert. Nach nochmaliger Sublimation wurde das hellgelbe Produkt aus viel Essigester umkrystallisiert und anschließend noch einmal bei 220—230°/0.009 mm sublimiert.

Die erhaltenen rein weißen Krystalle schmolzen im Gemisch mit der bei der Chromsäure-Oxydation des Auraptens erhaltenen [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure bei 254°.

Oxydation von Osthol mit Phthalmonopersäure.

0.2 g Osthol wurden in 5 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung mit der Lösung von 0.15 g Phthalmonopersäure in 3 ccm Äther versetzt. Nach Ablauf eines Tages wurde der Äther verdunstet und der Rückstand gründlich mit Chloroform ausgekocht. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbliebene schmierig-krystalline Rückstand wurde 4 Stdn. unter Rückfluß mit 20 ccm 20-proz. Schwefelsäure gekocht und das Ganze nach dem Abkühlen mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Benzin umkrystallisiert.

Weißer Krystalle, Schmp. 64—66°, mit Iso-auraptens gemischt keine Depression.