

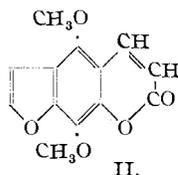
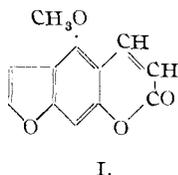
139. Ernst Späth, Prafulla Kumar Bose, Josef Matzke und Nirmal Chandra Guha: Die Cumarine von *Seseli indicum* und die Konstitution des Seselins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Bangabasi College d. Universität Calcutta.]

(Eingegangen am 22. März 1939.)

Ein charakteristischer Inhaltsstoff der Früchte der Umbellifere *Seseli indicum* (Wall.) W. et A. ist das von P. K. Bose und N. Ch. Guha¹⁾ entdeckte Seselin. Es zeigte die Eigenschaften eines neutralen ungesättigten Lactons und war mit keiner bekannten Verbindung identisch. Einige Zeit nachher wurde das gleiche Lacton von E. Späth und O. Neufeld²⁾ mit einem Inhaltsstoff von *Skimmia japonica* Thbg. identifiziert, den vielleicht schon Y. Asahina und M. Inubuse³⁾ in den Händen hatten.

Im Laufe unserer Untersuchungen über natürliche Cumarine haben wir auch die Samen von *Seseli indicum* nach der bewährten Lactontrennungsmethode auf Cumarine untersucht. Als Hauptcumarin trat dabei das Seselin auf. Als eine weitere Verbindung von Cumarincharakter wurde das von Bose und Guha bereits beschriebene Lacton $C_{11}H_5O_3(OCH_3)$ erhalten, das wir mit Bergapten (I) identifizieren konnten. Als neuer Inhaltsstoff dieses Pflanzenmaterials wurde in kleiner Menge Isopimpinellin (II) isoliert, das erstmalig in *Pimpinella saxifraga*⁴⁾ aufgefunden worden war. Das Mengenverhältnis der in der Droge gefundenen Cumarine betrug: 1.99% Seselin, 0.42% Bergapten und 0.07% Isopimpinellin. Diese Werte lagen bezüglich der Hauptprodukte den von Bose und Guha¹⁾ erhaltenen Ergebnissen nahe.



Unsere Untersuchungen haben zunächst die Bruttoformel $C_{14}H_{12}O_3$ des Seselins bestätigt, ebenso das Fehlen einer HO- und CH_3O -Gruppe¹⁾. Der Schmelzpunkt des reinsten Seselins liegt bei 119–120°. Es ist optisch inaktiv und reagiert nicht mit den üblichen Carbonylreagenzien. Zwei Sauerstoffatome lagen in einer Lactongruppierung vor, für das dritte war ätherartige Bindung anzunehmen. Das Seselin enthält zwei stufenweise hydrierbare Doppelbindungen, so daß ein Dihydro- und ein Tetrahydro-seselin hergestellt werden konnten. Unser Naturstoff zeigt die charakteristischen Eigenschaften der Cumarine. Bei der hydrolytischen Aufspaltung des Lactonringes mittels Alkalis bildet sich eine gelbe Lösung, aus der beim Ansäuern das farblose Lacton spontan zurückgebildet wird. Das Tetrahydro-seselin gibt bei der Oxydation mit $KMnO_4$ Bernsteinsäure, bei der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd bildet sich keine Furan-dicarbonsäure-(2.3). Dieser Be-

¹⁾ Science and Cult. **2**, 326 [1936] (C. **1937** II, 238).

²⁾ B. **71**, 353 [1938].

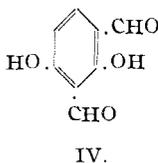
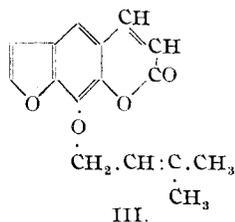
³⁾ B. **63**, 2052 [1930].

⁴⁾ G. Heut, Arch. Pharmaz. **236**, 162 [1898]; F. Wessely u. F. Kalab, Monatsh. Chem. **59**, 161 [1932].

fund beweist, daß im Seselin kein Cumaronring vorhanden ist. Hierdurch unterscheidet sich das Seselin in bemerkenswerter Weise von seinen Begleitern Bergapten und Isopimpinellin, welche als Furocumarine gleichzeitig Cumaron und Cumarin sind.

Unter den komplizierteren natürlichen Cumarinen bilden jene eine ausgedehnte Untergruppe, welche einen verzweigten Rest von fünf C-Atomen in Isoprenanordnung enthalten. Solche Reste sind in manchen Fällen an Sauerstoff ätherartig gebunden. Wir vermuteten, daß eine ähnliche Anordnung auch im Seselin vorhanden sein könnte. Deshalb verwendeten wir die in analogen Fällen erprobte Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf Seselin, die aber unter den von uns gewöhnlich angewandten milden Bedingungen zu keiner Spaltung der Molekel führte. Jedenfalls konnte man aus diesem Ergebnis schließen, daß im Seselin kein Prenyl-äther, etwa nach Art des Imperatorins (III), vorliegen könne. Erst beim Erhitzen von Seselin mit Eisessig-Schwefelsäure-Gemisch, in welchem die Menge der Schwefelsäure erhöht war, trat Reaktion ein und wir waren in stande, aus dem Reaktionsgemisch Umbelliferon (7-Oxy-cumarin) zu isolieren. Die Identifizierung erfolgte durch die Mischprobe und durch die Überführung in Herniarin (7-Methoxy-cumarin). Dadurch wurde ein weiterer Einblick in die Anordnung der drei Sauerstoffatome des Seselins gewonnen, zugleich das Vorhandensein des Cumarinringes in völlig eindeutiger Weise präparativ erwiesen.

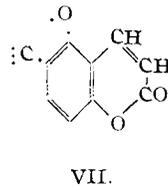
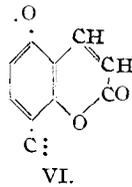
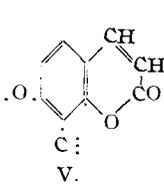
Bei der Umwandlung des Seselins $C_{14}H_{12}O_3$ in Umbelliferon $C_9H_6O_3$ war ein Rest von fünf C-Atomen abgesprengt worden. Da das Seselin zwei leicht reduzierbare Doppelbindungen besitzt, ferner im Umbelliferon nur eine derselben vorhanden ist, mußte man schließen, daß im abgespaltenen Rest von fünf C-Atomen die zweite Doppelbindung enthalten ist. Daher schien uns die Ozonisierung des Seselins einen wichtigen Einblick in den Aufbau dieses natürlichen Cumarins vermitteln zu können. Bei der energischen Ozonisierung trat als flüchtiges Spaltprodukt Aceton auf, das als *p*-Nitrophenylhydrazon nachgewiesen wurde. Bei der Verwendung eines geringeren Ozonüberschusses fanden wir unter den Reaktionsprodukten den Resorcin-dialdehyd-(2.4) (IV). Die Struktur dieses Aldehyds wurde von W. Baker, A. W. W. Kirby und L. V. Montgomery⁵⁾ erwiesen. Der Resorcin-dialdehyd-(2.4) (Formel IV)



als Abbauprodukt des Seselins enthält naturgemäß den Benzolkern des Umbelliferons mit seinen *m*-ständigen Sauerstoffatomen; die eine Aldehydgruppe verdankt ihre Entstehung der oxydativen Aufspaltung des Cumarinringes, während die andere die Haftstelle eines weiteren an den Kern durch Kohlenstoff gebundenen Restes anzeigt. Aus der Stellung der Aldehyd- und

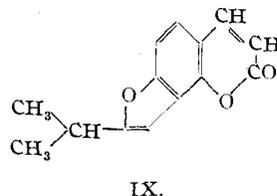
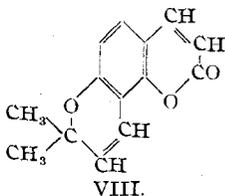
⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1932, 2876.

Hydroxylgruppen des gewonnenen Resorcin-dialdehyds lassen sich die folgenden 3 Teilformeln (V—VII) des Seselins ableiten:



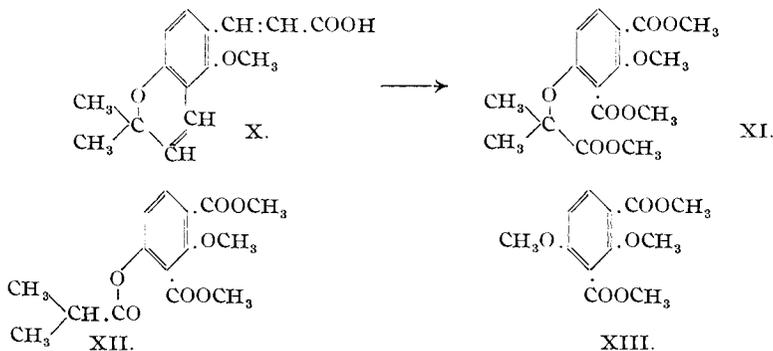
Da das Umbelliferon als Abbauprodukt des Seselins erhalten werden konnte, scheidet die Formeln VI und VII aus und nur die Teilformel V kann diesem Naturstoff zugrunde liegen. Die Seitenkette des Seselins muß an der Stelle 8 des Cumarinringes angeordnet sein. Sie muß die 5 absprenkbaren Kohlenstoffatome enthalten, da sonst die Bildung des Dialdehyds bzw. des Umbelliferons nicht erklärt werden könnte. Da das Seselin keine Methoxylgruppe besitzt, das Sauerstoffatom an der Stelle 7 aber ätherartig gebunden ist, muß man annehmen, daß der bei 8 des Cumarinkernes befindliche Rest von 5 C-Atomen mit diesem Sauerstoffatom ätherartig unter Bildung eines Ringes verknüpft ist. Die in diesem Heteroring vorhandene Doppelbindung muß in α, β -Stellung zum Benzolkern stehen, da nur in diesem Falle bei der Ozonisierung die Ausbildung einer Aldehydgruppe, die unmittelbar am Benzolkern steht, zu erwarten ist. Die diesem heterocyclischen Komplex angehörige Kohlenstoffkette muß die Gruppierung $(\text{CH}_3)_2\text{C} <$ enthalten, die bei der Ozonisierung zur Bildung von Aceton Anlaß gibt. Damit steht in bestem Einklang, daß wir bei der KMnO_4 -Oxydation des Seselins in schwach alkalischer Lösung α -Oxy-isobuttersäure erhalten konnten. Hierdurch ist die Art der Kohlenstoffkette, die an das C-Atom anschließt, das bei 8 sitzt, eindeutig gekennzeichnet.

Die mitgeteilten Ergebnisse und Schlüsse erlauben nur mehr, die Formeln VIII oder IX als Konstitution des Seselins in die engere Wahl zu ziehen.



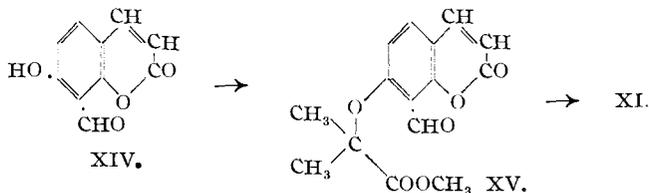
Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Formeln haben wir durch die Oxydation erbracht. Hierzu wurde Seselin mit Ätzkali und Dimethylsulfat der aufspaltenden Methylierung unterworfen und dadurch eine *o*-Methoxyzimsäure gewonnen, der man unter Zugrundelegung der Formel VIII des Seselins die Struktur X zuschreiben muß. Diese wohlkristallisierte Verbindung liefert bei der Oxydation mit KMnO_4 in recht guter Ausbeute eine Säure, die nach der Methylierung mit Diazomethan einen Ester gibt, der im Hochvakuum glatt destilliert und bei $82-83^\circ$ schmilzt. Er hat die Zusammensetzung $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8$ und enthält 4 Methoxylgruppen. Dieses Ergebnis steht in bester Übereinstimmung mit der Formel VIII des Seselins. Wird

eine Verbindung dieser Konstitution aufspaltend methyliert, so entsteht die Säure X, von der man erwarten kann, daß sie bei der Oxydation und nachfolgenden Methylierung einen Ester von der Formel XI liefern wird. Tatsächlich entspricht nun der von uns aus dem Seselin durch die beschriebenen Operationen erhaltene Ester der Zusammensetzung der Verbindung XI. Nimmt man hingegen für das Seselin die zweite mögliche Formel IX an, so müßte bei der Oxydation des aufspaltend methylierten Cumarins der Isobuttersäure-ester der 2-Methoxy-4-oxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3) gebildet werden. Während der in schwach alkalischer Lösung durchgeführten Oxydation könnte der Isobuttersäurerest abgespalten werden, er könnte aber auch z. Tl. erhalten bleiben. Bei der Methylierung müßte daher entweder die Verbindung XII von der Formel $C_{15}H_{18}O_7$ mit 3 Methoxylgruppen oder der Ester XIII $C_{12}H_{14}O_6$ mit 4 Methoxylgruppen auftreten. Da wir aber einen Ester von der Zusammensetzung $C_{16}H_{20}O_8$ mit 4 Methoxylgruppen erhielten, muß die Formel IX für das Seselin abgelehnt werden. Es bleibt demnach für das Seselin nur mehr die Formel VIII übrig.



Für diese Formel konnte ein strenger Beweis durch die künstliche Darstellung des Abbau-Esters $C_{16}H_{20}O_8$ dieses Naturstoffes erbracht werden. Da nach der vorgenommenen Synthese dieser Ester nur die Konstitution XI besitzen kann, folgt, daß dem Seselin sicher die Formel VIII zukommen muß.

Zur Darstellung des Esters XI wurde der von E. Späth und M. Pailer⁶⁾ erhaltene 7-Oxy-cumarin-aldehyd-(8) (XIV) in Form des Natriumsalzes mit α -Brom-isobuttersäure-methylester kondensiert und so in geringer Ausbeute



der Äther XV erhalten. Nun wurde aufspaltend methyliert, mit $KMnO_4$ oxydiert und die gebildete Säure mit Diazomethan methyliert. Durch mehrfache Destillation im Hochvakuum und Umlösen aus Äther-Petroläther wurde

⁶⁾ B. 68, 940 [1935].

eine bei 79—81° schmelzende Verbindung erhalten, die nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem Abbauester des Seselins identisch war.

Das Seselin gehört demnach in die Gruppe der Dimethyl-chromenocumarine, die erstmalig von Sir A. Robertson⁷⁾ bearbeitet worden sind. Zu diesen Verbindungen kann man die aus der Rutacee *Xanthoxylum americanum* (Mill.) isolierten Naturstoffe Xanthyletin, Xanthoxyletin und Alloxanthoxyletin zählen. Das Xanthyletin ist isomer mit dem Seselin und unterscheidet sich von ihm nur dadurch, daß der Dimethylchromenoring in linearer Anordnung von dem Sauerstoff in 7 zur Stelle 6 des Cumarincomplexes geschlossen ist.

Wir haben auch versucht, durch eine Synthese des Seselins die Konstitution desselben zu erhärten und hoffen darüber bald berichten zu können.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung der Cumarine von *Seseli indicum*.

Die verwendeten Samen von *Seseli indicum* (Wall.) W. et A. wurden von den Bengal Chemical and Pharmaceutical Works Ltd. (Calcutta) geliefert. Sie wurden fein gemahlen und 1617 g dieses Materials 9 Tage mit Petroläther (Sdp. unter 40°) extrahiert. Beim Stehenlassen im Eisschrank über Nacht schied die eingeeugte Petrolätherlösung reichlich Krystalle (K) ab. Die Mutterlauge wurde vom Petroläther befreit und der erhaltene Rückstand der Lactontrennung unterworfen. Er wurde zu diesem Zwecke mit 500 ccm 5-proz. äthylalkohol. Kalilauge 75 Min. bei 20° stehen gelassen, mit 2 l Wasser verdünnt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt, um indifferente Stoffe zu entfernen. Die wäßrige Lösung wurde salzsauer gemacht, 12 Stdn. stehen gelassen und mit Äther erschöpft. Durch die Ätherlösung ließen wir solange 0.5-proz. wäßrige Kalilauge durchtropfen, bis eine Probe beim Ansäuern nichts mehr abschied. Auf diese Weise wurden die neutralen Lactone von sauren und phenolischen Beistoffen befreit. Die Ätherlösung wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit den Krystallen K vereinigt. Die erhaltenen Rohcumarine wogen 38.50 g. Sie wurden mit Äther bei 18° so oft ausgezogen, bis nur mehr wenig Substanz aufgenommen wurde (schwer löslicher Anteil A). Die eingeeugte Ätherlösung schied beim Stehenlassen in der Kälte eine Fraktion ab, die durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser schöne Krystalle lieferte, die bei 119—120° schmolzen. Es lag hier reines Seselin vor (Mischprobe).

Die Mutterlauge wurde mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Rückstand mit dem in Äther schwer löslichen Anteil A vereinigt. Durch Umkrystallisieren aus Benzol wurde fast reines Bergapten vom Schmp. 186—188° erhalten. Die Mutterlauge wurde eingedampft und bei 0.05 mm fraktioniert. Die Hauptmenge ging bei 130—135° (Luftbad-Temperatur) über, dann folgte ein Nachlauf bei 190—210°. Die niedrige Fraktion gab aus Methanol-Wasser weitere Mengen von Seselin. Der Nachlauf wurde aus Benzol-Alkohol (1:1) umkrystallisiert und dadurch Bergapten

⁷⁾ J. C. Bell, A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London **1936**, 627, 1828; A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London **1937**, 286; J. C. Bell, W. Bridge u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1937**, 1542; A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London **1937**, 1545.

abgetrennt (Mutterlaugé M). Bei der wiederholten Sublimation der Bergaptenfraktion im Hochvakuum wurde eine kleine Menge Seselin sowie 50 mg einer bei 250—255° schmelzenden, bei 210—240° (Luftbad) übergehenden Verbindung abgetrennt. Dieser Stoff wurde nicht weiter untersucht, weil zu wenig vorlag. Aus Essigester ließ sich der Schmp. des Bergaptens auf 191° steigern, die Identität wurde durch die Mischprobe bewiesen. Im Gemisch mit dem isomeren Sphondin⁸⁾ (Schmp. 191—192°) trat deutliche Schmp.-Depression ein.

Die gelb gefärbten Rückstände von der Reindarstellung des Bergaptens wurden mit der Mutterlauge M vereinigt und durch fraktionierte Hochvakuumdestillation, Umkrystallisieren aus Essigester und Benzol, sowie Digerieren mit kaltem Benzol etwas Bergapten unter ständiger Kontrolle der Schmpp. und der Farblosigkeit herausfraktioniert. Aus den gelben Mutterlauge n wurde durch eine sehr mühsame kombinierte Trennung mittels Hochvakuumdestillation (im ganzen 15-mal), Umkrystallisieren aus Methanol (50-mal), aus Essigester (15-mal) und Digerieren mit Benzol (15-mal) in geeigneter Reihenfolge, wobei auf die gelbe Farbe und den Schmp. geachtet wurde, reines Isopimpinellin dargestellt und durch die Mischprobe identifiziert. Die Ausbeuten betragen: an Seselin 1.99% der Samen, 0.42% Bergapten, 0.07% Isopimpinellin, in Summe 2.48% reine Cumarine. Diese Zahlen sind dem Befunde von Bose und Guha¹⁾ ähnlich, Isopimpinellin wurde neu nachgewiesen. Die Löslichkeitseigenschaften der reinen Stoffe können wie folgt beurteilt werden: In Äther sind Seselin und Isopimpinellin ziemlich leicht löslich, Bergapten schwer. In CHCl_3 lösen sich alle 3 Cumarine leicht, in Petroläther schwer. Zum Umkrystallisieren der reineren Fraktionen eignete sich für Isopimpinellin und Seselin Methanol, evtl. mit Wasserzusatz, für Bergapten Benzol oder Essigester.

Untersuchung des Seselins.

Das Seselin war optisch inaktiv und methoxylfrei; es enthielt bei der Zerewitinoff-Bestimmung kein aktives H-Atom. Die Analyse bestätigte die Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$.

3.828, 4.362 mg Sbst.: 10.290, 11.810 mg CO_2 , 1.830, 2.065 mg H_2O (Pregl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 73.65, H 5.30. Gef. C 73.31, 73.84, H 5.35, 5.30.

Dihydroseselin: 0.3 g Seselin wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 0.1 g aushydriertem Pd-Mohr in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach der Aufnahme von 35 ccm Wasserstoff, die innerhalb von 1 Stde. erfolgte, wurde unterbrochen (ber. für 2 H-Atome unter den Versuchsbedingungen, 753 mm, 12°: 31.1 ccm). Der Katalysator wurde nach dem Verdünnen mit Äther abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bei 130—140° (Luftbad) übergetrieben. Das farblose Destillat gab aus Äther-Petroläther Krystalle, die bei 104—105° schmolzen. Ausbeute an Dihydroseselin: 0.1 g. In der Mutterlauge sind noch andere Stoffe vorhanden. Im Gemisch mit dem bei 106—107° schmelzenden Tetrahydroseselin²⁾ trat starke Depression ein.

⁸⁾ E. Späth u. A. F. J. Simon, Monatsh. Chem. **67**, 344 [1936].

Alkalische Aufspaltung des Seselins: 0.1 g Seselin wurde 2 Stdn. mit 10 ccm 5-proz. wäßriger Kalilauge auf dem Wasserbade erhitzt, die erhaltene klare, intensiv gelbe Lösung abgekühlt und mit HCl angesäuert. Das ausgefallene Öl krystallisierte bald. Nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser schmolz die Substanz bei 117—118° und erwies sich durch die Mischprobe als unverändertes Seselin.

Bernsteinsäure aus Tetrahydroseselin: Über unsere Versuche zur Darstellung des Tetrahydroseselins ist in der Arbeit von Späth und Neufeld²⁾ berichtet worden. 0.5 g Tetrahydroseselin und 1 g KOH wurden in 5 ccm warmem Wasser gelöst, mit 45 ccm Wasser verdünnt und unter stetem Rühren 90 ccm 2-proz. KMnO_4 -Lösung zutropfen gelassen; dann blieb die Färbung bestehen. Sie wurde mit etwas Hydrazin beseitigt, die Flüssigkeit 10 Min. gekocht, filtriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Bei 10 mm ging nach einem öligen Vorlauf eine krystalline Fraktion bei 150—155° Luftbad über. Sie wurde in 10 ccm Wasser gelöst, heiß mittels ammoniakalischer CaCl_2 -Lösung von der Oxalsäure befreit, das Filtrat wieder angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach zweimaliger Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Äther unter Druck schmolz die erhaltene Bernsteinsäure bei 188° und wurde durch die Mischprobe identifiziert.

Abbau des Seselins zu Umbelliferon: Eine Lösung von 0.1 g Seselin in 10 ccm Eisessig wurde mit 1 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, 5 Stdn. gekocht, mit 100 ccm Wasser verdünnt, die getrübe Lösung gründlich ausgeäthert, die Ätherlösung 3-mal mit je 20 ccm Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und abgedampft. Der Abdampfrückstand ging bei 0.01 mm und 185—195° (Luftbad) über und ergab durch Waschen mit Äther und neuerliche Sublimation im Hochvakuum Krystalle, die bei 231—232° schmolzen und in der Mischprobe mit Umbelliferon keine Depression zeigten. Ausb. 7 mg. Bei der Methylierung mittels Diazomethans entstand Herniarin, das gleichfalls durch die Mischprobe identifiziert wurde (Schmp. 118—119°).

Ozonisierung des Seselins: 0.5 g Seselin wurden in 10 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung ein beträchtlicher Überschuß 5-proz. Ozon durchgeleitet. Dann wurde im Vak. bei 20° vom Chloroform befreit, 0.29 g Zinkstaub und Spuren von Hydrochinon und Silbernitrat zugefügt und mit 250 ccm Wasser 1 Stde. gekocht. Hierauf wurde am absteigenden Kühler fraktioniert abdestilliert. Die ersten 40 ccm Destillat wurden mit einer Lösung von *p*-Nitrophenylhydrazin in 5-proz. Essigsäure versetzt und die Fällung nach kurzem Stehenlassen abgesaugt. Schmp. des erhaltenen Aceton-*p*-nitrophenylhydrazons: 146—148°, in der Mischprobe mit einem synthetischen Präparat der gleichen Konstitution trat keine Schmp.-Erniedrigung ein. Ausb. 0.16 g.

Bei einem mildereren Versuch wurde auf 0.5 g Seselin nur die 5 Mol. Ozon entsprechende Menge 2-proz. Ozon angewendet, Strömungsgeschwindigkeit 200 ccm pro Minute. Die ozonisierte Lösung, aus der sich Krystalle abgeschieden hatten, wurde mit 100 ccm Wasser bei 20° über Nacht stehen gelassen, dann 2 Stdn. am absteigenden Kühler erhitzt und dadurch der größte Teil des Chloroforms entfernt. Die zurückgebliebene Lösung wurde mit viel Äther ausgeschüttelt, dem Äther mittels 0.5-proz. wäßriger Kalilauge die sauren und phenolischen Anteile entzogen und die alkalische Lösung sofort

angesäuert. Dann wurde ausgeäthert, der Äther abgedampft und der Rückstand mehrfach bei 0.005 mm sublimiert. Aus der bei 100—110° übergehenden Fraktion wurde Resorcin-dialdehyd-(2.4) (IV) isoliert, der nach Umkrystallisieren aus Wasser und neuerlicher Hochvakuumsublimation bei 128—130° schmolz. Im Gemisch mit einem synthetischen Dialdehyd der gleichen Formel trat keine Schmp.-Depression ein. Ausb. 84 mg.

Oxydation des Seselins in alkalischer Lösung: 1.00 g Seselin wurde mit 35 ccm 5-proz. wäßriger Kalilauge auf dem Wasserbade erhitzt, bis Lösung eingetreten war. Sodann wurde mit 200 ccm Wasser verdünnt und allmählich 3-proz. wäßrige KMnO_4 -Lösung in Portionen von 20 ccm eingetragen. Die Oxydation wurde bei 20° durchgeführt. Im Laufe einer Stde. waren 280 ccm der KMnO_4 -Lösung zugefügt worden, wobei schließlich die Rotfärbung bestehen blieb. Nach 7-stdg. Stehenlassen wurde das unverbrauchte KMnO_4 durch Hinzufügen von etwas verd. Hydrazin zerstört und das Reaktionsgemisch eine Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nun wurde die Lösung vom Manganschlamm abgesaugt, durch Versetzen mit Salzsäure schwach angesäuert und hierauf 20 ccm rauchende Salzsäure hinzugefügt. Das Mangandioxyd-hydrat wurde durch Behandeln mit SO_2 -haltigem Wasser in Lösung gebracht und die vereinigten wäßrigen Flüssigkeiten nach dem Versetzen mit Kochsalz mit Äther im Extraktionsapparat erschöpft. Der ätherische Auszug wurde mit verd. Ammoniak von sauren Bestandteilen befreit, die wäßrige Lösung mit CaCl_2 bis zur völligen Ausfällung der Oxalsäure versetzt und die klar filtrierte und dann angesäuerte Lösung mit Äther im Extraktor ausgezogen. Der Auszug wurde bei 1 mm und 90—100° sublimiert, wobei schöne weiße Krystalle übergingen. Ausb. 0.109 g. Umlösen aus Petroläther unter Druck und neuerliche Sublimation lieferte eine bei 82—83° schmelzende Verbindung, die mit α -Oxy-isobuttersäure nach Schmp. und Mischschmp. identisch war. Es ist zweckmäßig, zur Bestimmung des Schmp. die α -Oxy-isobuttersäure im Vak. zu sublimieren und die Capillare zuzuschmelzen, da die Luftfeuchtigkeit den Schmp. herabsetzt.

Aufspaltende Methylierung des Seselins und Oxydation der Säure X: 1.5 g Seselin wurden mit 20 ccm Wasser unter Zusatz von 3 g Kaliumhydroxyd bis zur Auflösung erhitzt, abgekühlt, mit 3 ccm Dimethylsulfat geschüttelt, nach 10 Min. auf dem Wasserbade kurz erhitzt und wieder abgekühlt. Nun wurden 3 ccm Dimethylsulfat und die äquivalente Menge Lauge zugefügt und wie oben methyliert. Der Vorgang wurde noch 3-mal wiederholt, dann wurde mit HCl angesäuert, nach dem Stehenlassen über Nacht ausgeäthert und der Äther mit 0.5-proz. Lauge durchtropft. Im Äther verblieben 0.36 g Seselin. Die alkalische Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert. Das Rohprodukt (1.28 g) wurde in Portionen zu 0.2 g bei 0.005 mm fraktioniert, wobei ein Teil sich zersetzte. Schmp. nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther, dann aus Methanol-Wasser: 97—98°, Ausb. an der Säure X: 0.43 g.

3.461 mg Sbst.: 8.860 mg CO_2 , 1.955 mg H_2O . — 2.325 mg Sbst.: 1.60 ccm n_{D}^{30} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. C 69.20, H 6.20, CH_3O 11.92.

Gef. „ 69.82, „ 6.32, „ 11.86.

1.063 g der rohen, vom Seselin abgetrennten Säure X wurden in 20 ccm 1.5-proz. heißer Kalilauge gelöst, abkühlen gelassen und unter Rühren die

12 O-Atomen entsprechende Menge 3-proz. KMnO_4 -Lösung zutropfen gelassen. Dann wurde auf dem Wasserbad weiteroxydiert, bis unter diesen Bedingungen die Färbung 45 Min. beständig blieb. Hierzu waren 3 weitere O-Atome erforderlich. Das Mangandioxyd-hydrat wurde durch SO_2 -Wasser in Lösung gebracht, 5 ccm konz. Salzsäure zugefügt, im Vak. auf 400 ccm eingeengt und die mit Kochsalz versetzte Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde eingedampft, getrocknet, mit Diazomethan 24 Stdn. stehen gelassen, eingedampft und das Methylierungsprodukt bei 0.03 mm und 175—180° (Luftbad) übergetrieben (0.63 g). Das erhaltene Öl wurde mehrmals aus Äther-Petroläther, dann aus Methanol-Wasser umgelöst und im Hochvakuum destilliert. Schmp. des Abbau-esters XI: 82—83°. Im Gemisch mit dem unten beschriebenen synthetischen Ester XI zeigte die Abbaubindung keine Depression.

4.391, 4.065 mg Sbst.: 9.150, 8.465 mg CO_2 , 2.370, 2.230 mg H_2O . — 1.385 mg Sbst.: 2.86 ccm $n_{D_{30}}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8$. Ber. C 56.44, H 5.93, CH_3O 36.47.
Gef. „ 56.83, 56.79, „ 6.04, 6.14, „ 35.59.

Synthese des Esters XI.

Kondensation von 7-Oxy-cumarin-aldehyd-(8) (XIV) mit α -Brom-isobuttersäure-methylester: 0.63 g des Aldehyds XIV wurden in möglichst wenig siedendem absol. Methanol gelöst und dazu die für 1 Mol. ber. Menge Natriummethylat-Lösung gegeben. Schon in der Hitze begann die Abscheidung einer gelben Natriumverbindung, welche durch Versetzen mit absol. Äther vervollständigt wurde. Das mit Äther gewaschene Natriumsalz wurde getrocknet und wog 0.63 g.

0.15 g davon wurden mit 1 ccm α -Brom-isobuttersäure-methylester in ein Bombenrohr gefüllt, evakuiert und zugeschmolzen. 4 solche Portionen wurden 3 Tage auf 100° erhitzt, der Bombeninhalte angesäuert und hierauf mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Äthers verbliebene Rückstand wurde bei 0.02 mm fraktioniert. Als Hauptmenge ging bei 160—170° Ausgangsmaterial (XIV) über, dann folgte in einer Menge von 0.06 g bei 200—215° (Luftbad-Temperatur) ein Öl, das nach einiger Zeit erstarrte. Nach 3-maligem Umlösen aus Äther unter Druck lag der Schmp. der erhaltenen Verbindung XV bei 170—171°. Ausb. 0.0466 g.

1.902 mg Sbst.: 1.16 ccm $n_{D_{30}}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$. Ber. CH_3O 10.69. Gef. CH_3O 10.51.

Aufspaltende Methylierung des Cumarins XV und Oxydation: 0.03 g des Esters XV wurden mit 4 ccm 10-proz. wäßriger NaOH auf dem Wasserbad in Lösung gebracht, mit 5 ccm Wasser verdünnt, 1 ccm Dimethylsulfat zugesetzt und 10 Min. kräftig geschüttelt. Dann wurde 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, abgekühlt, 6 ccm 10-proz. Lauge und 1 ccm Dimethylsulfat zugesetzt und geschüttelt. Dieser Methylierungsprozeß wurde noch 2-mal wiederholt, dann wurde angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wog nach dem Trocknen 0.029 g.

Er wurde in 10 ccm 0.5-proz. Lauge in der Wärme gelöst und mit kleinen Portionen 1-proz. KMnO_4 -Lösung, zuerst bei 20°, später bei gelindem Erhitzen auf dem Wasserbade oxydiert, bis die Lösung gegen KMnO_4 bei $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen fast stabil war. Das Mangandioxydhydrat wurde nun mit SO_2 -

Wasser in Lösung gebracht, 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt und im Vak. auf etwa die Hälfte eingengt. Dann wurde mit NaCl versetzt und mit Äther extrahiert.

Der Ätherextrakt wurde getrocknet, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen gelassen, filtriert und eingedampft. Das Methylierungsprodukt ging bei 0.003 mm und 160—165° (Luftbad) als schwach gelbliches Öl über, das durch Auflösen in wenig Äther, Zusatz von Petroläther und Impfung mit einer Spur des Abbauesters XI zur Krystallisation gebracht werden konnte. Schmp. nach mehrfachem Umlösen und Destillieren im Hochvakuum 79—81°. Mischschmp. mit dem bei 82—83° schmelzenden Abbauester des Seselins 80—82°.

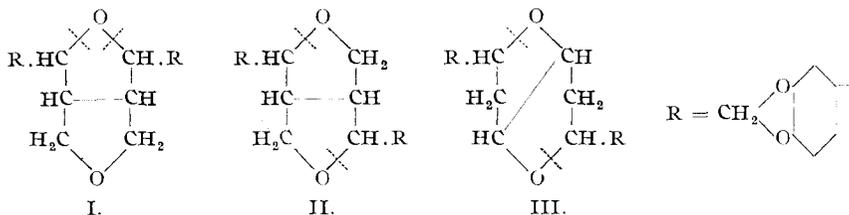
140. F. v. Bruchhausen und H. Gerhard: Zur Konstitution des Asarinins.

[Aus d. Pharmazeut. Institut u. Laborat. für Angew. Chem. d. Universität Würzburg u. d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Braunschweig.]

(Eingegangen am 20. März 1939.)

Das Asarinin ist fast gleichzeitig von den Japanern T. Kaku, N. Kutani und J. Takahaschi¹⁾ einerseits und von Huang-Minlon²⁾ andererseits aufgefunden worden, und zwar von den ersteren in koreanischer, von dem letzteren in chinesischer Asarumwurzel.

In beiden Arbeiten wurde es als ein zur Klasse der Lignane gehörender Körper und von Huang-Minlon als der optische Antipode des Iso-sesamins erkannt. Huang-Minlon gab, gestützt auf vorangegangene von Heiduschka³⁾, von Böesecken und Cohen⁴⁾ und von Bertram, v. d. Steur und Watermann⁵⁾ durchgeführte Untersuchungen über das Sesamin der Formel I den Vorzug gegenüber der von Böesecken bevorzugten Formel III, die er aus biogenetischen Gründen ablehnte, ohne aber die von Holger Erdtmann⁶⁾ vertretene Formel II ganz auszuschließen.



Wir haben die Entscheidung zunächst auf synthetischem Wege herbeizuführen gesucht, da die stereochemischen Betrachtungen uns zur sicheren Entscheidung zwischen einer der genannten Formeln nicht ausreichend er-

¹⁾ C. **1936** II, 2925.

²⁾ B. **70**, 951 [1937].

³⁾ C. **1913** II, 531.

⁴⁾ Biochem. Ztschr. **201**, 454 [1928].

⁵⁾ Biochem. Ztschr. **197**, 1 [1928].

⁶⁾ C. **1935** I, 555; C. **1937** I, 896 (Svensk kem. Tidskr. **48**, 250 [1936]).