

Über das Laserpitin*.

(II. Mitteilung.)

Von

F. Wessely, H. Kuhn und R. Daxner.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 20. Okt. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Nov. 1952.)

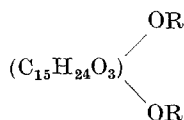
Durch die Resynthese des Tetrahydrolaserpitins aus Methyl-äthyl-essigsäure-anhydrid und Laserol wird bewiesen, daß dieser Stoff, der bei der Ozonolyse des Laserpitins entsteht, kein Sekundärprodukt darstellt. Zum gleichen Schluß führen auch die Ergebnisse der Lithiumaluminiumhydrid (LAH)-Reduktionsversuche. Die Funktion der 5 Sauerstoffatome des Laserols $C_{15}H_{26}O_5$ wird diskutiert.

In der I. Mitteilung¹ über diesen Gegenstand wurde über Versuche berichtet, die von *Späth* und *Gandini-Keszler* durchgeführt wurden. Die wesentlichsten Ergebnisse waren: 1. Die Sicherstellung der Formel des Laserpitins $C_{25}H_{33}O_7$. 2. Der Befund, daß bei der Ozonolyse des Naturstoffes ein kristallisiertes Produkt entsteht, dem die Formel $C_{15}H_{26}O_5$ zukommt. Der Beweis für die Vermutung, daß es sich bei diesem Stoff um das „native“ Laserol handelt, konnte nicht erbracht werden, da Versuche einer Resynthese des Tetrahydrolaserpitins fehlschlugen.

Diese ist uns nun nach vielen Versuchen gelungen. Durch Einwirkung von Methyl-äthyl-essigsäure-anhydrid auf das bei der Ozonolyse des Laserpitins entstehende Laserol erhielten wir einen Stoff, der nach Schmp., Drehung und Analyse mit dem *Tetrahydrolaserpitin* (durch Hydrierung von Laserpitin erhalten) identisch war. Auch noch andere Versuche, über die weiter unten berichtet werden wird (Reduktion mit LAH), liefern einen weiteren Beweis für die „Nativnatur“ des Laserols.

* Herrn Reg.-Rat Dr. F. Morton, Hallstatt, sind wir für die Hilfe bei der Beschaffung des Ausgangsmaterials zu Dank verpflichtet.

¹ E. Späth und F. Gandini-Keszler, Mh. Chem. 83, 1301 (1952).



Laserpitin: R = CH₃—CH=C(CH₃)—CO—.

Tetrahydrolaserpitin: R = CH₃—CH₂—CH(CH₃)—CO—.

Laserol: R = H.

Bei der näheren Untersuchung der Ozonolyse des Laserpitins konnten wir neben 72% Laserol Brenztraubensäure und Acetaldehyd isolieren. Es ist also nach diesen Befunden sicher, daß das Laserol entsprechend den Annahmen von *Späth* und *Gandini-Keszler* durch Hydrolyse des primär gebildeten Di-Brenztraubensäureesters des Laserols, die auf Grund von Erfahrungen an anderen Brenztraubensäureestern² leicht erfolgen wird, entsteht.

Das *Laserol* wurde von uns näher untersucht. Es ist mit einem $[\alpha]_D^{16} = +177^\circ$ optisch aktiv und seine Formel kann auf Grund unserer Ergebnisse mit C₁₅H₂₆O₅ als gesichert gelten, womit auch die Formel des Laserpitins gestützt erscheint. Bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung findet man eine 4 aktiven Wasserstoffatomen entsprechende Methanmenge. Es lassen sich aber durch Acetylierung je nach den Reaktionsbedingungen nur ein Mono- bzw. ein Diacetat gewinnen. Es müssen also noch andere Gruppierungen im Molekül enthalten sein, die für die Bildung der restlichen 2 Methanmoleküle verantwortlich sind. Diese Gruppierungen sind auch noch im Laserpitin enthalten, da auch dieser Stoff eine 2 aktiven Wasserstoffatomen entsprechende Methanmenge ergibt. Über ihre Natur können wir noch keine Angaben machen.

Die *Funktion der 5 Sauerstoffatome* des Laserols ist also noch nicht restlos geklärt. *Zwei* liegen als *Hydroxylgruppen* vor. Während die Einwirkung von Carbonylreagenzien sowohl beim Laserol als auch beim Laserpitin keine entsprechenden Derivate lieferte, fanden wir im UV-Spektrum (Abb. 1) des Laserols, seiner Acetylverbindungen und des Tetrahydrolaserpitins eine Bande bei 287 m μ , die für eine *Carbonylgruppe* spricht. Auch wenn durch diesen Befund, der noch durch ein anderes Ergebnis (vgl. die Reduktion mit LAH) gestützt wird, die Gegenwart einer Carbonylgruppe als gesichert angenommen wird, bleiben noch 2 O-Atome in ihrer Funktion unbekannt. Für eine von *Morgenstern*³ angenommene Laktongruppe können wir keine positiven experimentellen Beweise anführen, sondern im Gegenteil sprechen, wie weiter unten ausgeführt werden wird, Ergebnisse der LAH-Reduktion dagegen.

Nach der Methode von *Kuhn-Roth* scheint zumindest eine C-Methyl-

² A. Skrabal, F. Pfaff und H. Airoldi, Mh. Chem. 45, 143 (1924).

³ O. Morgenstern, Mh. Chem. 33, 709 (1912).

gruppe vorzulegen. Versuche, durch oxydative Methoden einen tieferen Einblick in den Bau des Laserolmoleküls zu gewinnen, haben noch nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt.

Wir haben uns auch mit der LAH-Reduktion des Laserpitins, seines Tetrahydroproduktes und des Laserols beschäftigt. Zunächst stellten wir fest, daß dabei aus allen angeführten Stoffen ein *gemeinsames*

Reduktionsprodukt entsteht, dem die Formel $C_{15}H_{28}O_5$ zukommt. Dies ist, wie bereits erwähnt, ein weiterer Beweis für die „Nativnatur“ des Laserols. Aus Laserpitin und Tetrahydrolaserpitin erhielten wir außerdem den Tiglinalkohol bzw. 2-Methyl-butanol-1.

Die Verbindung $C_{15}H_{28}O_5$ ergibt bei der Zerewitinoff-Bestimmung 5 aktive Wasserstoffatome. Leider ist die Gewinnung von kristallisierten Acylprodukten noch nicht gelungen, so daß wir noch keine genauen Angaben über die Zahl der Hydroxylgruppen machen können. Wir glauben aber als sicher annehmen zu können, daß die *zwei Hydroxylgruppen* des Laserols erhalten geblieben sind. Die in den Ausgangsprodukten der LAH-Reduktion festgestellte Carbonylbande im UV-Spektrum ist im Reduktionsprodukt verschwunden, was mit der *Reduktion einer Carbonyl-*

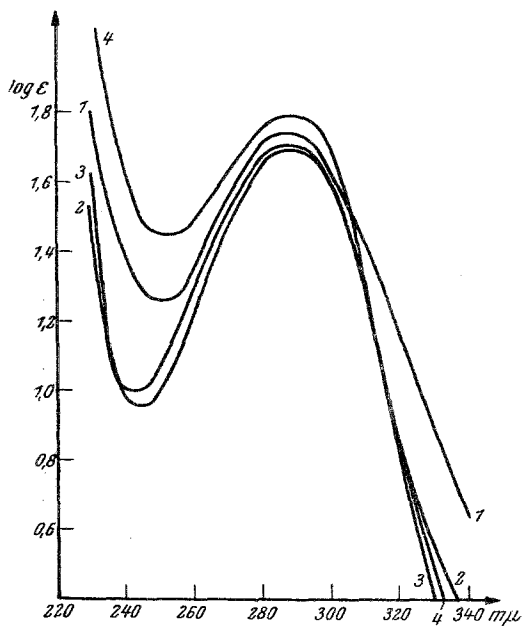


Abb. 1. Kurve 1: Laserol
 $\lambda_{\max} = 289 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,75$,

Kurve 2: Monoacetylaserol
 $\lambda_{\max} = 288 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,71$,

Kurve 3: Diacetylaserol
 $\lambda_{\max} = 289 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,70$,

Kurve 4: Tetrahydrolaserpitin
 $\lambda_{\max} = 287 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 1,80$.

gruppe zu einem Hydroxyl erklärt werden kann. Dies ist auch in Übereinstimmung mit der festgestellten Molekularformel, die um 2 H-Atome mehr enthält als das Ausgangsmaterial Laserol. Dieser neu entstandenen Hydroxylgruppe entspricht ein weiteres aktives Wasserstoffatom. Es bleibt also noch die Natur der restlichen 2 aktiven Wasserstoffatome zu klären. Wir vermuten, daß es sich bei diesen um die bei der LAH-Reduktion unverändert gebliebenen Gruppierungen handelt, die schon in den Ausgangsmaterialien auf Grund der oben

erwähnten Ergebnisse der *Zerewitinoff*-Bestimmungen enthalten sein müssen.

Das Ergebnis der LAH-Reduktion läßt auch die Gegenwart einer *Laktongruppe* im Laserolmolekül als *unmöglich* erscheinen. Dem Reaktionsverhalten des LAH entsprechend, müßte eine solche bei der Reduktion 2 Hydroxylgruppen liefern und eine Verbindung ergeben, die um 4 Wasserstoffatome reicher sein müßte als die von uns erhaltene ($C_{15}H_{32}O_5$ statt $C_{15}H_{28}O_5$).

Experimenteller Teil.

Ozonisation des Laserpitins.

a) *Isolierung des Laserols.* Wir konnten durch die weiter unten beschriebene Arbeitsweise die Ausbeute an Laserol gegen die früheren Angaben¹ wesentlich verbessern.

12 g Laserpitin wurden in 60 ml Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch mit 28 l eines Sauerstoff-Ozon-Gemisches (0,0912 g Ozon je Liter) behandelt. Die Strömungsgeschwindigkeit betrug 10 l/Std. Anschließend wurde bei 20 bis 25° Badtemp., höhere Temperaturen verschlechtern die Ausbeute, das Lösungsmittel im Vak. verdampft. Es verblieb als Rückstand ein glasiges Öl, das mit 1,3 l Wasser in der von *Späth* und *Gandini-Keszler*¹ angegebenen Weise zersetzt und aufgearbeitet wurde. Die Gesamtausbeute des bereits ziemlich reinen Produktes betrug 5,47 g (72%). Der Schmp.⁴ ist, wie bereits *Späth* und *Gandini-Keszler* angegeben haben, selbst nach mehrmaligem Umlösen und Destillieren unscharf und liegt bei 189 bis 193°. Ab 182° tritt schwaches Sintern und Sublimation auf. Das Löslichkeitsverhalten wurde von obigen Autoren bereits angegeben. Wir haben Laserol aus einem Gemisch von Essigester-Chloroform oder aus Essigester allein umgelöst, bzw. aus einer konz. methanol. Lösung mit Äther ausgefällt.

$[\alpha]_D^{16} = +177^\circ$ (0,0339 g Substanz in 1 ml Methanol). C-Methyl = 7,92%, entspricht 0,84 Mol C-Methyl. *Zerewitinoff*-Bestimmung: 4,06 akt. H (in Pyridin, Kälte). Das UV-Spektrum des Laserols in abs. Äthanol gelöst, zeigt in Abb. 1 Kurve 1.

b) *Isolierung der übrigen Ozonidspaltprodukte.* Nach der Abtrennung von kristallisiertem Laserol verblieb nach völligem Verdampfen des Lösungsmittels ein dunkelgefärbtes öliges Produkt. Dieses wurde in Äther gelöst und mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Die beim Verdampfen des Äthers erhaltenen Neutralteile stellen ein braunes Öl dar, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die $NaHCO_3$ -Lösung wurde nach dem Ansäuern mit Äther ausgezogen. Das nach Entfernen des Äthers erhaltene Öl lösten wir in Wasser und versetzten mit einer salzsauren wäßrigen Phenylhydrazinlösung. Nach kurzer Zeit schied sich ein Phenylhydrazon in Form blaßgelber Nadeln ab, die aus Alkohol umgelöst von 196 bis 198° schmolzen. Im Gemisch mit synth. Brenztraubensäure-phenylhydrazon trat keine Depression ein.

Wurde zu Beginn der Hydrolyse des Ozonids in eine vorgelegte salzsaure

⁴ Sämtliche Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* durchgeführt.

p-Nitrophenylhydrazinlösung destilliert, so fiel sofort ein dichter Niederschlag aus, der sich nach seinem Schmp. (126°) als p-Nitrophenylhydrazon des Acetaldehyds erwies.

Mono- und Diacetylaserol. 0,1996 g Laserol wurden in 2 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 5 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Bei der üblichen Aufarbeitung konnten durch Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung Kristalle erhalten werden, die zunächst von 60 bis 140° allmählich durchschmolzen. Das Gemisch wurde durch mehrmaliges Umlösen aus Äther in die einzelnen Bestandteile aufgetrennt.

1. Fraktion (Äther leicht löslich): Schmp. 63 bis 64°.

2. Fraktion (Äther schwerer löslich): Schmp. 182 bis 183°, ab 169° Sublimationserscheinungen (Tröpfchen). Im Mischschmp. mit Laserol tritt Depression auf.

Monoacetylaserol (Schmp. 63 bis 64°).

$C_{17}H_{28}O_6$. Ber. C 62,17, H 8,60, Acetyl 13,09.

Gef. C 62,31, H 8,52, Acetyl 13,29.

Zerewitinoff-Bestimmung: 2,98, 3,1 akt. H (Pyridin, Kälte). Das UV-Spektrum des Monoacetylaserols in abs. Äthanol gelöst, zeigt in Abb. 1 Kurve 2.

Diacetylaserol. Nach 65stünd. Einwirkungsdauer von 10 ml Acetanhydrid auf 1,01 g Laserol (gelöst in 7,5 ml Pyridin) bei Zimmertemp. wurde nur die höher schmelzende Fraktion (Schmp. 182 bis 183°) in einer Ausbeute von 1,105 g erhalten.

$C_{19}H_{30}O_7$. Ber. C 61,60, H 8,16, Acetyl 23,23.

Gef. C 61,74, H 8,07, Acetyl 23,36.

Zerewitinoff-Bestimmung: 1,99 akt. H (Pyridin, Kälte). Das UV-Spektrum unterscheidet sich nicht von dem des Monoacetylproduktes (siehe Abb. 1).

Die *Zerewitinoff-Bestimmungen*, die von uns am Laserpitin a) und Tetrahydrolaserpitin b) durchgeführt wurden, ergaben folgende Werte:

a) 1,95, 1,96 akt. H (Pyridin, Kälte).

b) 1,88 akt. H (Pyridin, Kälte).

Resynthese des Tetrahydrolaserpitins. Veresterung des Laserols mit Methyläthyllessigsäureanhydrid.

1 g Laserol wurde in 8 ml Pyridin gelöst, mit 8 ml Methyläthyllessigsäureanhydrid versetzt und 30 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Das etwas braun gefärbte Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, die Lösung mit 4%iger HCl und anschließend mit Wasser gewaschen. Den nach Abdestillieren des Äthers verbleibenden Rückstand haben wir im Wasserstrahlvak. vom Hauptteil des Anhydrids befreit und anschließend im Hochvak. destilliert. Bei 0,01 Torr und einer Badtemp. von 185° ging ein schwach gelb gefärbtes Öl über, das mit Tetrahydrolaserpitin angeimpft, sofort kristallisierte. Ausbeute an kristallisiertem Produkt: 1,50 g. Die Kristalle zeigten das dem Tetrahydrolaserpitin entsprechende Löslichkeitsverhalten, das heißt, sie sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Der Schmp. lag nach dem Destillieren bei 86 bis 91°. Nach einmaligem Umlösen in wenig Petroläther stieg der Schmp. auf 92 bis 93°. Das synthetische Produkt zeigte im Mischschmp. mit aus Laserpitin durch Hydrierung erhaltenen Tetrahydrolaserpitin vom Schmp. 91 bis 93° keine Depression.

Tetrahydrolaserpitin (synth.).

$C_{25}H_{42}O_7$. Ber. C 66,04, H 9,31. Gef. C 66,11, H 9,34.

Vergleich der opt. Aktivität:

a) Tetrahydrolaserpitin (durch Hydrierung von Laserpitin): $[\alpha]_D^{16^\circ} = +160,6^\circ$ (39,6 mg Substanz in 1 ml Pyridin).

b) Resynth. Tetrahydrolaserpitin: $[\alpha]_D^{16^\circ} = +164,5^\circ$ (40,8 mg Substanz in 1 ml Pyridin).

Laserolmonotosylat. Zu einer Lösung von 1,5 g Laserol in 6 ml Pyridin wurden 3 g Tosylchlorid, gelöst in 6 ml Pyridin, zugegeben. Nach 2tägigem Stehen bei Zimmertemp. wurde mit Äther verdünnt, mit Wasser versetzt und anschließend mit verd. HCl und NaOH gewaschen. Das nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers zurückbleibende Öl konnte aus Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht werden. Wir erhielten 1,8 g Tosylat in Form feiner Kristallnadeln. Schmp. 170 bis 171°.

$C_{22}H_{32}O_7S$. Ber. C 59,98, H 7,32, S 7,28. Gef. C 59,61, H 7,06, S 7,15.

Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen noch weitere 0,04 g Monotosylat erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug damit 1,84 g, das sind 81% d. Th.

Reduktion des Laserpitins mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH).

Zu einer kochenden Lösung von 2 g LAH in 400 ml Äther wurde eine Lösung von 5 g Laserpitin in 70 ml Äther langsam zugegeben. Nach 16 Stdn. Sieden auf dem Wasserbad wurde die Lösung erkalten gelassen und mit wenig Wasser versetzt. Durch Zugabe von 150 ml 2 n H_2SO_4 lösten wir die ausgeschiedenen Hydroxyde. Nachdem der Äther rasch abdekantiert worden war, schieden sich aus der ätherischen Lösung farblose Kristalle ab. Die verbliebene wäbr. Lösung wurde mit Äther erschöpfend extrahiert. Auf diese Weise konnten noch weitere Kristalle erhalten werden. Gesamtausbeute: 2,03 g (64%). Das Reduktionsprodukt sublimiert im Vak. (0,01 Torr) bei einer Badtemp. von 160°. Es ist in Äther sehr schwer, in Benzol, Dioxan, Essigester schwer, in Aceton mäßig und in Methanol leicht löslich. Es läßt sich aus einem Gemisch Methanol-Äther oder aus Essigester umkristallisieren. Der Schmp. sowohl des mehrmals umgelösten als auch des sublimierten Produktes ist unscharf und erfolgt unter Zersetzungs- und Umwandlungerscheinungen. Bei 172° tritt Tröpfchenbildung unter gleichzeitiger Umwandlung der Kristalle ein. Der eigentliche Schmelzvorgang vollzieht sich von 209 bis 212°. Im UV-Spektrum konnte keine Absorption mehr beobachtet werden. Beim Erhitzen mit Lauge kann kein Verbrauch festgestellt werden.

Aus der ätherischen Mutterlauge der oben beschriebenen Kristalle wurden durch Entfernen des Lösungsmittels 2,7 g eines Öles erhalten, das wir im Vak. (12 Torr) destillierten. Bei 90° Badtemp. gingen 1,55 g eines farblosen Öles über. Als Rückstand verblieben 1,15 g eines grüngelbten Öles, das sich im Hochvak. nicht unzersetzt destillieren ließ. Das obige Destillat (1,55 g) wurde in Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 3,5-Dinitrobenzoylchlorid umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung schieden sich aus der eingengten ätherischen Lösung Kristalle ab, die von 108 bis 110,5° schmolzen. Im Gemisch mit synthetischem 3,5-Dinitrobenzoat des Tiglinalkohols trat keine Depression auf.

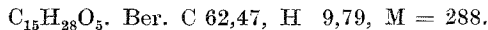
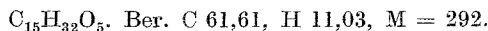
Reduktion des Tetrahydrolaserpitins mit LAH.

2,118 g Tetrahydrolaserpitin wurden mit 1,043 g LAH in der oben beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Gesamtausbeute an kristallisiertem Reduktionsprodukt: 1,071 g (78%). Schmp. 209 bis 212° unter den gleichen Erscheinungen wie oben angegeben.

Aus der ätherischen Mutterlauge wurde, wie oben angeführt, das 3,5-Dinitrobenzoat des zu erwartenden 2-Methylbutanol-1 dargestellt. Eine konz. ätherische Lösung dieses 3,5-Dinitrobenzoats wurde mit alkohol. α -Naphthylaminlösung versetzt, worauf sich nach kurzem Stehen das Addukt in Form roter Kristalle abschied. Schmp. 100,5 bis 101,5°. Im Mischschmp. mit dem α -Naphthylaminaddukt des 3,5-Dinitrobenzoyl-2-methylbutanol-1, das durch LAH-Reduktion aus Methyläthyllessigsäure dargestellt worden war, trat keine Depression auf.

Reduktion des Laserols mit LAH.

1 g Laserol wurde in die Hülse eines Soxhlet-Apparates gegeben und so mit der im Kolben befindlichen siedenden Lösung von 0,5 g LAH in 200 ml Äther in Reaktion gebracht. Nach 36stünd. Reaktionsdauer zersetzten wir das überschüssige LAH mit Wasser (2 ml Wasser je 1 g LAH). Die ausgefallenen Hydroxyde wurden mittels des abgetrennten Äthers im Soxhlet erschöpfend ausgezogen. Bereits während der Extraktion schieden sich im Kolben Kristalle ab, die abgetrennt wurden. Durch Einengen der ätherischen Lösung konnten noch weitere Kristalle gesammelt werden, so daß insgesamt 0,79 g (das sind 77% d. Th.) kristallisiertes Reduktionsprodukt erhalten wurden. Die Kristalle zeigen das gleiche Lösungs- und Schmelzverhalten wie das bei der Reduktion des Laserpitins bzw. des Tetrahydrolaserpitins erhaltene Produkt.



a) LAH-Reduktionsprodukt des Laserpitins:

Gef. C 62,44, 62,43, H 9,47, 9,31, M = 282 (kryosk. in Campher).

b) LAH-Reduktionsprodukt des Laserols:

Gef. C 62,47, 62,27, H 9,38, 9,66.

Zerewitinoff-Bestimmung: 5,1 akt. H (Pyridin).

Acetylierung des LAH-Produktes.

0,2 g Reduktionsprodukt wurden in 2 ml Pyridin gelöst und mit 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 2tägiger Reaktionsdauer wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das hierbei erhaltene farblose Öl war in Äther leicht, in Petroläther schwer löslich. Es konnte nicht in kristallisierter Form gefaßt werden.

Die Mikro-C-, H- und Zerewitinoff-Bestimmungen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.