

Hochvakuum bei 180—200° Luftbad-Temperatur sublimiert. Schmp. im Vak.-Röhrchen 208°. Keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

Versuch der Einwirkung geringer Mengen NaOH auf Peganin: 0.1 g Peganin wurde mit 10 ccm Aceton und 3 Tropfen konz. NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Wir verdampften im Vakuum zur Trockne und versetzten mit Wasser, ohne daß die bräunliche Substanz in Lösung ging. Durch Extraktion mit Äther erhielten wir weiße Krystalle, die bei 0.01 mm und 180—200° Luftbad-Temperatur sublimierten. Sie stellten unverändertes Peganin vor.

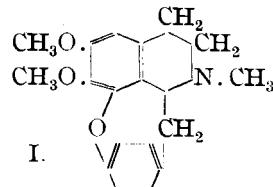
11. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Über Curare-Alkaloide, II.: Zur Konstitution des Curins (Bebeerins).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 27. November 1933.)

Vor einigen Jahren haben wir¹⁾ zeigen können, daß das von Boehm²⁾ als Bestandteil südamerikanischer Pfeilgifte isolierte, linksdrehende Curin als der optische Antipode des von Scholtz³⁾ beschriebenen Alkaloides aus der Radix Pareirae bravae, des rechtsdrehenden Bebeerins (Pelosins), aufzufassen ist. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Abbau-Reaktionen und der von Boehm und Scholtz ermittelten Zusammensetzung C₁₈H₁₉O₃N des Curins zogen wir für den Curin-methyläther die Konstitutions-Formel I in Betracht, welche den experimentellen Tatsachen weitgehend gerecht wurde.

Es schien schon damals auffällig, daß die Molekulgewichts-Bestimmung des Alkaloides nach der sonst recht verlässlichen Methode von Rast⁴⁾ in Campher Werte ergab, die um etwa 20 % über den nach der Summenformel berechneten lagen. Zur weiteren Prüfung des Molekulgewichts haben wir eine gewogene Menge Curin mit der Hälfte der zur völligen Neutralisation erforderlichen Menge HCl digeriert und stellten fest¹⁾), daß die Hälfte der Base in das Chlorhydrat verwandelt wurde, während der andere Teil als freie Base zurückblieb; eine Tendenz zur Bildung basischer Salze, die beim Vorliegen einer zweisäurigen Base mit dem doppelten Molekulgewicht zu erwarten gewesen wäre, war also beim Curin nicht zu beobachten. Dieses Ergebnis schien um so wertvoller, als Gadamer und W. v. Bruchhausen gezeigt hatten⁵⁾), daß das Oxy-acanthin, das nach dem Ergebnis einer unserer Untersuchungen⁶⁾ der Zusammensetzung C₃₇H₄₀O₆N₂ entsprach, zur Bildung eines basischen Salzes befähigt ist⁷⁾.



¹⁾ E. Späth, W. Leithe u. F. Ladeck, B. **61**, 1698 [1928].

²⁾ R. Boehm, Arch. Pharmaz. **235**, 660 [1897].

³⁾ M. Scholtz, Arch. Pharmaz. **244**, 555 [1906], **249**, 416 [1911], **251**, 136 [1913].

⁴⁾ K. Rast, B. **55**, 1051, 3727 [1922].

⁵⁾ J. Gadamer u. W. v. Bruchhausen, Arch. Pharmaz. **264**, 193 [1926].

⁶⁾ E. Späth u. A. Kolbe, B. **58**, 2280 [1925].

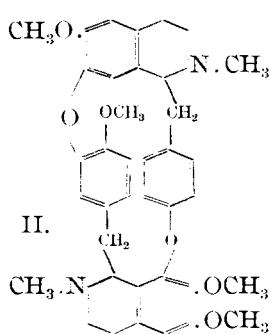
⁷⁾ F. v. Bruchhausen u. H. Schultze, Arch. Pharmaz. **267**, 617 [1929], konnten allerdings diesen Versuch nicht reproduzieren.

Wir haben dennoch der Frage des Molekulgewichtes des Curins weiterhin unsere Aufmerksamkeit gewidmet und zu diesem Zweck die Bildungsmöglichkeit basischer Salze beim neutralen Curin-methyläther untersucht, um Störungen auszuschalten, welche vielleicht in der Phenolbasen-Natur des Curins gelegen sein könnten. Beim Ausschütteln der ätherischen Lösung des Curin-methyläthers mit $n/100$ -HCl ging stets die einen Molekulgewicht von 362 entsprechende Menge der Base in die wässrige Schicht; da das für die einfache Bruttoformel berechnete Molekulgewicht des Methyläthers 311.18 beträgt, liegt auch dieser Wert um rund 20% zu hoch. Während dieser Versuch in befriedigender Weise unsere in der I. Mitteilung veröffentlichten Ergebnisse bestätigt, fanden wir nach zwei rein chemischen Methoden eindeutige Beweise dafür, daß die Formel des Curins zu verdoppeln ist.

Es gelang uns nämlich, bei der Umsetzung des schon erwähnten Curin-methyläthers mit relativ kleinen Mengen Jodmethyl eine krystallisierende Verbindung darzustellen, welche den für die Formel $(C_{19}H_{21}O_3N)_2$, CH_3J berechneten Jodgehalt aufwies, so daß der Curin-methyläther (besser als Curin-dimethyläther zu bezeichnen) die Bruttoformel $C_{38}H_{42}O_6N_2$ besitzt, womit dem Curin die Zusammensetzung $C_{36}H_{38}O_6N_2$ zukommt.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen führte uns die partielle Methylierung des Curins mit ätherischer Diazo-methan-Lösung bei Gegenwart von Aceton und Methylalkohol. Nach Abtrennung des Neutral-äthers, der durch seine Unlöslichkeit in KOH charakterisiert ist, lag ein Gemisch von Phenolbasen vor, aus welchem wir Curin und zwei andere Verbindungen isolieren konnten. Eine davon war bereits recht rein; sie schmolz bei 206—208° und war sicher von Curin verschieden, wie die Mischprobe erwies. Diese Verbindung gab bei der Methoxyl-Bestimmung Werte, welche den für einen Monomethyläther der Verbindung $C_{36}H_{38}O_6N_2$ berechneten entsprachen. Die zweite Verbindung dürfte ein Gemisch der beiden isomeren Monomethyläther des Curins sein, da sie unscharf schmolz. Auch sie lieferte einen guten Methoxyl-Wert.

Die Formel I gab nicht unmittelbar davon Rechenschaft, daß die Kalischmelze des Curins neben *p*-Oxy-benzoësäure auch Protocatechusäure liefert; die verdoppelte Formel, deren Richtigkeit wir nun ausreichend gesichert haben, bietet dagegen die Möglichkeit, den Rest der Protocatechusäure in die Molekel einzubauen. Bei der Oxydation der stickstoff-freien



Verbindung, welche als Endprodukt des 2-maligen Hofmannschen Abbaues von Curin-dimethyläther entsteht, haben wir nun neben anderen Produkten die 2,3-Dimethoxy-1,1'-diphenyläther-5,6,4'-tricarbonsäure⁸⁾ erhalten, welche identifiziert werden konnte durch die Mischprobe, die wir an ihrem Trimethylester mit einem synthetischen Präparat gleicher Konstitution durchführten, für dessen Überlassung wir Hrn. Kollegen Faltis herzlichst danken. Es ist somit das Diphenyläther-System dieser Säure nicht nur in dem von Faltis in einer interessanten Arbeit aufgeklärten⁹⁾ Iso-chondodendrin, sondern

⁸⁾ F. Faltis u. H. Frauendorfer, B. **63**, 806 [1930].

⁹⁾ F. Faltis, S. Wrann u. E. Kühas, A. **497**, 69 [1932].

auch im Curin enthalten. Unter Berücksichtigung dieser und der älteren Ergebnisse möchten wir für die Konstitution des Curin-dimethyläthers die Konstitutionsformel II (auf S. 56) vorschlagen. Bezuglich der linken Molekelhälfte fehlen bisher experimentelle Ergebnisse, welche über die Anordnung der Diphenyläther-Bindung und der Methoxylreste eine sichere Aussage erlauben. Wir betonen, daß deshalb die in der Formel II ausgedrückte Lage dieser sauerstoff-haltigen Gruppen keine bestimmte Auswahl, sondern eine der wahrscheinlichen Stellungen von den verschiedenen Möglichkeiten, welche denkbar sind, bedeuten soll.

Aus dem gleichen Grunde haben wir bei der Darstellung der Konstitution des Oxy-acanthins, welches Späth und Pík¹⁰⁾ als erstes Alkaloid mit 2 Diphenyläther-Bindungen erkannt haben, die Lage einer Diphenyläther-Bindung willkürlich eingezeichnet und im Text klar auf diesen Unistand hingewiesen. F. v. Bruchhausen hat in mehreren Untersuchungen Ergebnisse erhalten, welche die unsrigen restlos bestätigen^{11), 12)} und die Möglichkeiten für die eine in ihrer Lage noch unbekannte Diphenyläther-Bindung auf zwei einschränken. F. v. Bruchhausen hat leider die Besprechung unserer Arbeit in den meisten seiner Mitteilungen¹¹⁾ so stilisiert, daß der Leser den Eindruck gewinnen kann, wir hätten eine unrichtige Stellung der „oberen“ Diphenyläther-Bindung angegeben, während wir in Wahrheit über diese Bindung, für welche es an experimentellen Ergebnissen fehlte, keinerlei Aussage zu machen wünschten. Wir wollen diese Tatsache hiermit neuerlich in Erinnerung bringen. In den übrigen Fragen der Konstitution des Oxy-acanthins deckten sich unsere Anschauungen mit denen, welche v. Bruchhausen in seinen nach unserer Abhandlung erschienenen Arbeiten entwickelt hat.

Beschreibung der Versuche.

Salzbildung des Curin-dimethyläthers.

3.7 g *d*-Curin-dimethyläther (völlig frei von Phenolbasen) wurden in 600 ccm Äther gelöst und die klar filtrierte Lösung 3-mal mit 100 ccm $n/100$ -HCl ausgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde sorgfältig abgetrennt, klar filtriert und ätzalkalisch ausgeäthert. Der Äther wurde in einem gewogenen Kölbchen abgedampft und der Rückstand bei 100° im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet. Im Mittel der 3 gut übereinstimmenden Versuche wurden von je 100 ccm der verd. Salzsäure 0.362 g Curin-dimethyläther aufgenommen, so daß dessen Äquivalentgewicht zu 362 gefunden wurde.

Monojodmethylat des Curin-dimethyläthers.

10 g Jodmethyl wurden mit Methylalkohol auf 100 ccm verdünnt. In eine Lösung von 2.34 g des reinen, amorphen Curin-dimethyläthers in 10 ccm Methylalkohol wurden 4.5 ccm der Jodmethyl-Lösung aus einer Bürette zugesetzt und nach 1/2-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur 4 Stdn. unter Rückfluß im gelinden Sieden erhalten. Die rote Lösung wurde mit überschüssigem Äther versetzt, die amorphe Fällung abgesaugt, in Methyl-

¹⁰⁾ E. Späth u. J. Pík, B. **62**, 2254 [1929].

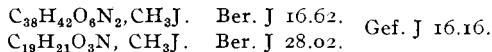
¹¹⁾ F. v. Bruchhausen u. H. Schultze, Arch. Pharmaz. **267**, 617 [1929]; F. v. Bruchhausen u. P. H. Gericke, Arch. Pharmaz. **269**, 115 [1931].

¹²⁾ F. v. Bruchhausen, H. Oberembt u. A. Feldhaus, A. **507**, 144 [1933].

alkohol gelöst und wieder mit Äther gefällt. Schließlich wurde in Methylalkohol gelöst und bis zur Sirup-Konsistenz eingeengt. Beim Kratzen trat nun, bisweilen schwierig, die Krystallisation des Monojodmethylyates ein. Es wog 2.2 g und schmolz unter Aufschäumen bei 257—258° im Vakuum-Röhrchen.

Die Jod-Bestimmung wurde durch Fällen einer wäßrig-methylalkohol. Lösung des Jodmethylyates mit dem Doppelten der berechneten Menge AgNO_3 unter Zusatz von wenig Salpetersäure durchgeführt, da bei Verwendung größerer Mengen Silbernitrat Jodsilber in Lösung geht.

10.003 mg Sbst.: 2.990 mg AgJ .



Partielle Methylierung von Curin mit Diazo-methan.

6.00 g Curin wurden in 600 ccm absol. Aceton und 240 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit einer möglichst konz. Lösung von Diazo-methan (aus 21 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt. Nach 4—5 Stdn. wurde eine Probe eingedampft und der bei 130—140°/1 mm getrocknete Rückstand analysiert.

0.0901 g Sbst.: 0.1060 g AgJ (Zeisel).

CH_3O . Ber. für Curin 10.44, für Curin-dimethyläther 19.94, für Curin-monomethyläther 15.30; gef. 15.54.

Die Lösung wurde nun vollständig eingedampft, mit Äther und verd. KOH aufgenommen und nun so lange mit verd., später mit sehr starker KOH ausgeschüttelt, bis keine Fällung in der alkalischen Lösung mehr auftrat. Die Äther-Lösung wurde eingedampft und der zurückbleibende Curin-dimethyläther getrocknet und gewogen: 1.67 g.

Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden vorsichtig mit HCl angesäuert, dann schwach ammoniakalisch gemacht und einmal mit viel Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde durch Umkristallisieren aus Methylalkohol ein Teil des Curins abgetrennt. Die Mutterlaugen davon wurden in KOH gelöst, mit HCl angesäuert und schwach ammoniakalisch gemacht. Nun wurde mit reichlich Äther ausgeschüttelt, die Äther-Lösung 4-mal mit je 100 ccm $2\frac{1}{2}$ -proz. Ammoniak ausgeschüttelt, die Äther-Lösung getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wog etwa 1.56 g und schmolz bei 144—155° (Sintern 142°) im Vak.-Röhrchen.

0.995 g Sbst.: 0.1103 g AgJ (Zeisel). — Gef. CH_3O 14.65.

Diese Verbindung wurde aus Äther krystallisiert gelassen (Mutterlauge A), die Krystalle aus Methylalkohol umgelöst (Mutterlauge B). Der Schmelzpunkt lag nun bei 154—160° (Sintern 152°) im Vak.-Röhrchen.

0.1116 g Sbst.: 0.1234 g AgJ (Zeisel). — Gef. CH_3O 14.61.

Es liegt hier offenbar ein Gemisch der beiden Monomethyläther des Curins vor, dem vielleicht eine geringe Menge Curin beigemengt ist.

Die Mutterlaugen A und B wurden eingedampft und einem langwierigen Umkristallisations-Prozeß aus Äther und aus Methylalkohol unterworfen. Die schwerer löslichen Anteile enthielten das tiefschmelzende Produkt, erst bei weitergehender Erschöpfung der Mutterlaugen fand sich eine geringe

Menge einer schön krystallisierenden Verbindung, die recht scharf bei 206—208° schmolz und mit Curin große Schmelzpunkts-Depression ergab.

3.459 mg Sbst.: 4.040 mg AgJ. — 2.824 mg Sbst.: 3.300 mg AgJ (Zeisel-Pregl-Friedrich). — Gef. CH_3O 15.43, 15.44.

Bei einem zweiten Methylierungsversuch, der nach ähnlichen Gesichtspunkten aufgearbeitet wurde, schüttelten wir die Lösung der Phenolbasen zunächst mit sehr verd. HCl fraktioniert aus. Die in jeder Fraktion enthaltene Gewichtsmenge entsprach auch bei diesen partiell methylierten Fraktionen etwa dem halben Molekulgewicht. Auch dieser Versuch führte schließlich zu den beiden Monophenolbasen-Fraktionen. Die Verbindung vom Schmp. 206—208° gab mit der vom ersten Versuch keine Schmelzpunkts-Depression, wohl aber mit Curin.

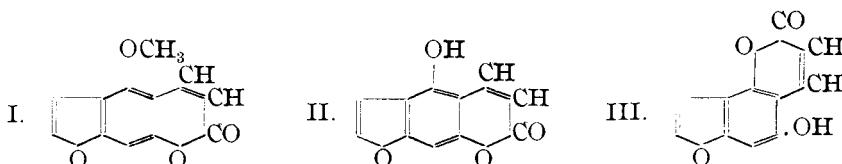
2.341 mg Sbst.: 2.870 mg AgJ (Zeisel-Pregl-Friedrich). — Gef. CH_3O 15.64.

12. Ernst Späth und Luis Socias: Über Bergaptol, einen neuen Inhaltsstoff des calabrischen Bergamottöles (VIII. Mitteil. über natürliche Cumarine¹⁾).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 27. November 1933.)

Die Beschäftigung mit der Konstitution der Cumarin-Derivate, die sich in der Meisterwurz (*Imperatoria Ostruthium*) finden und als Fischgifte auch pharmakologisch von Interesse sind, zeigte uns²⁾, daß einige dieser Stoffe in ihrer Konstitution dem Bergapten nahe verwandt sind, dem nach Thoms³⁾ die Formel I zukommt. In diesen Stoffen ist jedoch die Methoxylgruppe des Bergaptens⁴⁾ durch einen komplizierteren Äther-Rest ersetzt zu denken, der eine Beziehung zum Isopren vermuten läßt.



Es war nun naheliegend, als gemeinsame Muttersubstanz einiger der untersuchten Cumarine der Meisterwurz eine Verbindung II in Betracht zu ziehen, in welcher an Stelle der Methoxylgruppe des Bergaptens eine phenolische Hydroxylgruppe enthalten ist. Diese Verbindung, für welche wir den Namen Bergaptol vorschlagen, haben wir als Verseifungsprodukt von Ostruthol, Iso-imperatorin und Oxy-peucedanin erhalten und

¹⁾ VII. Mitteil.: B. 66, 1150 [1933].

²⁾ E. Späth u. A. v. Christiani, B. 66, 1150 [1933]. — E. Späth u. L. Kahovec, B. 66, 1146 [1933]. — E. Späth u. H. Holzen, B. 66, 1137 [1933]. — E. Späth u. K. Klager, B. 66, 914 [1933]. — E. Späth u. O. Pesta, B. 66, 754 [1933].

³⁾ H. Thoms u. E. Baetcke, B. 45, 3705 [1912].

⁴⁾ Das Imperatorin und das Osthol leiten sich nicht vom Bergapten ab; doch ist das Imperatorin ein Derivat des Xanthotoxins, das dem Bergapten in seiner Konstitution sehr ähnlich ist.