

Fractionen zu 10 cm³. Die Eluate waren durchwegs Öle und ergaben einheitlich nur ein 1,3,5-Trinitro-benzolat vom Smp. 143°.

3,747 mg Subst. gaben 8,146 mg CO₂ und 1,436 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₆N₃ Ber. C 59,53 H 4,47% Gef. C 59,33 H 4,29%

Das Pikrat schmolz bei 125°. Das erhaltene Dehydrierungsprodukt ist demnach wahrscheinlich das 1,2,7-Trimethyl-naphtalin (Sapotalin). Die beiden Addukte gaben mit authentischen Vergleichspräparaten keine Schmelzpunkterniedrigung.

Verschiedene weitere Dehydrierungsversuche, wie z.B. trockenes Erhitzen mit Palladium-Kohle auf 200° oder Erhitzen mit Palladium-Kohle in m-Diäthyl-benzol als Lösungsmittel oder Kochen mit Palladium-Kohle in α -Methyl-naphtalin als Lösungsmittel gaben entweder nichtkristallisierende Öle oder das α,δ -Bis-[2,5-dimethyl-naphtyl-(1)]-butan (XII).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das α -[2,5-Dimethyl-(1)]- β -[2,7-dimethyl-naphtyl-(1)]-äthan wurde synthetisch hergestellt und mit dem Dehydrierungsprodukt C₂₆H₂₆ aus Äscigenin¹⁾ identisch gefunden.

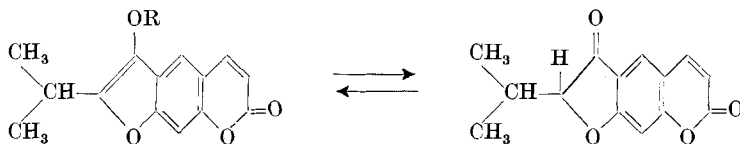
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

237. Synthese des Peucedanins

von H. Schmid und A. Ebnöther.

(13. VIII. 51.)

Im Wurzelstock von *Peucedanum officinale* L. (*Umbelliferae*) findet sich das Furocumarin Peucedanin (I), das sich als Enoläther mit Säuren sehr leicht zum Oreoselon (IV) verseifen lässt. Letzteres ist bisher in der Natur noch nicht angetroffen worden. Beide Stoffe sind durch die Untersuchungen von E. Späth und Mitarbeitern²⁾ in ihrer Konstitution bestimmt worden. Die Synthese des Oreoselons (IV) gelang F. von Bruchhausen & H. Hoffmann³⁾. Hingegen ist es bis heute noch nicht gelungen, Oreoselon (IV) zum Peucedanin (I) zu methylieren.



I: R = CH₃; II: R = COCH₃; III: R = H;

IV

¹⁾ Helv. **32**, 2057 (1949).

²⁾ E. Späth, K. Klager & C. Schlösser, B. **64**, 2203 (1931); E. Späth, K. Klager, B. **66**, 749 (1933).

³⁾ B. **74**, 1584 (1941).

Versuche, Oreoselon (IV) mit Diazomethan in Methanol, mit Natriumäthylat¹⁾ oder Kalium-*t*-butylat und Methyljodid, mit Dimethylsulfat in Aceton bei Gegenwart von 40-proz. Kalilauge zu methylieren, führten nicht zum Ziel²⁾. Auch die Synthese des Oreoselon-dimethylacetals (mit *ortho*-Ameisensäure-methylester), aus dem durch Methanol-Abspaltung Peucedanin entstehen könnte, liess sich nicht realisieren. Ergebnislos verliefen auch Versuche, Oreoselon-enolacetat (II) mit Methanol bei Gegenwart von Säure „umzuestern“. Stets wurden hierbei unverändertes Ausgangsmaterial oder im α -Pyron-Ring veränderte Produkte erhalten.

Die Überführung von Oreoselon (IV) in Peucedanin (I) liess sich schliesslich einfach und in hoher Ausbeute durch Erhitzen des ersteren mit einer 33-proz. Lösung von Aluminiumchlorid in wasserfreiem Methanol erreichen. Das synthetische Produkt wurde durch Analyse, Mischprobe und Spaltung zu IV mit dem Naturprodukt identifiziert. Auch die UV.-Spektren beider Verbindungen sind identisch (Fig. 1).

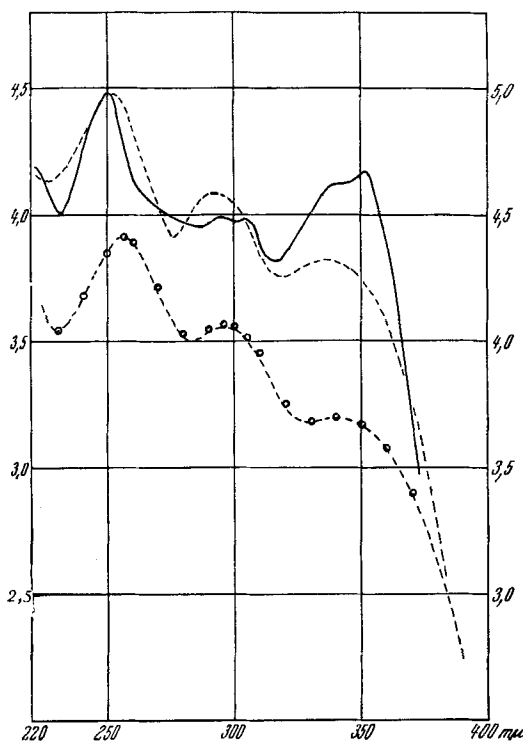


Fig. 1.

Untere Kurven (lg ϵ rechts):
 - - - - - Peucedanin natürlich
 o o o o o o o Peucedanin synthetisch } in Methanol
 Obere Kurven (lg ϵ links):
 - - - - - Oreoselon (in Methanol)
 - - - - - Oreoselon-enolacetat (in Alkohol)

¹⁾ A. Jassoy & P. Haensel, Archiv Pharm. **236**, 662 (1898).

²⁾ 2-Methyl-cumaran-3-on lässt sich mit Dimethylsulfat zum 2-Methyl-3-methoxy-benzofuran methylieren: K. v. Auwers & W. Müller, B. **50**, 1149 (1917).

Sowohl das natürliche als auch das synthetische Peucedanin weisen schwankende und unscharfe Schmelzpunkte auf (in der Literatur findet man Schmelzpunktangaben von 60 bis 108°), während Oreoselon und z. B. sein Enolacetat scharf schmelzen. Wir können für diese Erscheinung vorderhand keine sichere Erklärung geben; vermutlich handelt es sich um Polymorphie.

Wir haben uns gefragt, ob Oreoselon in der Ketoform IV oder der Enolform III vorliegt. Schon die sehr schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion und die oben erwähnten erfolglos verlaufenden Methylierungsversuche sprechen dafür, dass die Verbindung nur zu einem sehr geringen Ausmass freiwillig enolisiert. Wir fanden ferner bei der *Zerevitinoff*-Bestimmung nur Spuren von aktivem Wasserstoff. Im IR.-Spektrum, das wir Herrn Dr. *Hs. Günthard* (Zürich) verdanken, fehlt in 5- und 10-proz. Chloroformlösung die OH-Bande. Man findet neben der Bande der Lactongruppe bei 1742 cm⁻¹ und der Doppelbindung des Lactonringes bei 1625 cm⁻¹ diejenige der 5-Ring >C=O-Gruppe bei 1720 cm⁻¹. Auch in alkoholischer und methanolischer Lösung ist keine deutliche Enolisierung festzustellen, da die UV.-Spektren in diesen Lösungsmitteln bis auf eine Violettverschiebung von 2 mμ praktisch identisch mit dem Spektrum von Oreoselon in Chloroform sind. Das Oreoselonspektrum unterscheidet sich deutlich von den Spektren des Peucedanins (I) und des Oreoselon-acetates (II) (Fig. 1). Oreoselon gibt schliesslich ein Phenylhydrazon¹). Die geringe Enolisierung dürfte vor allem auf die Anordnung der enolisierbaren Ketogruppe in einem 5-Ring²) (im 3-Oxo-cumaran-system) und auf sterische Hinderung durch die benachbarte Isopropylgruppe zurückzuführen sein.

Die Wirkung des Aluminiumchlorids bei der Methylierung von Oreoselon (IV) in Methanol kann man wie folgt verstehen: Durch Reaktion des furanoiden Äthersauerstoffs mit AlCl₃ oder der Ansolvosäure [Cl₃AlOCH₃][⊖] H[⊕] wird dieses Träger einer positiven Ladung, wodurch die Ionisierung der benachbarten >C—H-Bindung und damit die Enolisierung gefördert wird. Andererseits wird das Enol saurer und kann dann, wie eine Carbonsäure verestert, unter dem Einfluss der Ansolvosäure mit Methanol veräthert werden.

Experimenteller Teil³).

Peucedanin (I) aus Oreoselon (IV): 466,6 mg reines, im Hochvakuum getrocknetes Oreoselon (Smp. 177—178°; Vakuumröhrchen) wurden in 26 cm³ frisch über Calciumhydrid destilliertem Methanol in der Hitze gelöst. Man kühlte auf etwa 55° ab und fügte 8,5 g Aluminiumchlorid portionenweise derart zu, dass die Lösung in schwachem Sieden

¹) *A. Jassoy & P. Haensel*, Archiv Pharm. **236**, 662 (1898).

²) Vgl. *G. Schwarzenbach & C. Wittwer*, Helv. **30**, 669 (1947). — Nach *K. v. Auwers & E. Auffenberg* (B. **52**, 92 (1919)) liegt auch Cumaran-3-on auf Grund der Bromtitration praktisch ausschliesslich in der Ketoform vor.

³) Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

blieb. Nachher wurde unter Wasserausschluss 3 Stunden auf 100° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man vorsichtig in 250 cm³ eiskalte 8-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, saugte den ausgefallenen Niederschlag über Hyflo-Supercel ab und zog Filtrat und Rückstand gründlich mit Essigester aus. Die vereinigten Essigesterauszüge wurden mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wog 468 mg (im UV. intensive, gelbgrüne Fluoreszenz). Smp. (unscharf) 75–85°. Zur Reinigung wurde aus Benzol-Petroläther umgelöst, bei 130–140° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm als gelbes Öl, das beim Abkühlen erstarrte, destilliert und aus Aceton-Wasser und Äther-Petroläther umgelöst. Smp. der fast farblosen Nadeln 84–87° (nach vorgängigem Sintern); einzelne Kristallnadeln schmolzen erst bei 95–97°. Die Mischprobe mit einem bei der gleichen Temperatur schmelzenden natürlichen Peucedanin zeigte keine Erniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum geschmolzen.

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber. C 69,77	H 5,48	OCH_3 12,02%
(258,11)	Gef. ,, 69,95	„ 5,67	„ 11,37%

Eine Probe (200 mg) wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II–III) chromatographiert. Das Peucedanin wurde dabei mit Benzol-Petroläther 1:1 eluiert. Die verschiedenen Fraktionen zeigten nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther und Äther-Petroläther denselben unscharfen Smp. 82–87° (einzelne Kristalle bis 98°).

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber. C 69,77	H 5,48	OCH_3 12,02%
(258,11)	Gef. ,, 69,39	„ 5,85	„ 11,96%

Hydrolyse: 50 mg synthetisches Peucedanin wurden in Methanol gelöst und bei 50° mit 0,1 cm³ konz. Salzsäure versetzt. Die in der Kälte ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 177–178° (Vakuümröhrchen). Die Mischprobe mit authentischem Oreoselon schmolz ohne Erniedrigung. Mit sehr wenig Eisen(III)-chlorid in Alkohol ganz schwach bräunlich-violette Farb-reaktion. Keine Farb-reaktion mit dem *Gibb'schen* Reagens.

$C_{14}H_{12}O_4$	Ber. C 68,82	H 4,97%	
(244,10)	Gef. ,, 68,76	„ 5,03%	aktiver H kalt 0,026%, warm 0,055%

Das mit Acetylchlorid bei 100° bereitete Oreoselon-enolacetat schmolz nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther scharf bei 121,5°.

Reinigung von natürlichem Peucedanin: Peucedanin (*Merck*) wurde im Hochvakuum destilliert, aus Äther-Petroläther, zweimal aus Aceton-Wasser (Norit!), aus Äther-Petroläther und schliesslich aus reinem Äther umgelöst. Smp. 85–87° (98°).

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber. C 69,77	H 5,48	OCH_3 12,02%
(258,11)	Gef. ,, 69,61	„ 5,61	„ 12,29%

Ein anderes *Merck*-Präparat wurde bei 0,3 mm fraktioniert destilliert¹⁾. Die zwischen 199–202° übergehende Fraktion schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther bei 102–103° (Vakuümröhrchen). Dieselbe Fraktion wurde mehrmals aus Benzol-Petroläther umgelöst. Smp. der jeweiligen Spitzenfraktionen: 93–98° (Vakuümröhrchen). Nach der Destillation im Hochvakuum fiel der Smp. auf 73–78° (Vakuümröhrchen). Durch Chromatographie erhielt man Fraktionen, die zwischen 90–100° schmolzen. Diese Schmelzpunktsanomalien dürften auf Polymorphie zurückzuführen sein.

Zusammenfassung.

Es wird die Resynthese von Peucedanin aus Oreoselon beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Diese Versuche wurden 1939 im Laboratorium von Prof. E. Späth (II. Chemisches Institut der Universität Wien) ausgeführt.