

Zusammenfassung.

Die durch Reduktion der N-Alkyl-nicotinsäureamid-jodalkylate mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ erhaltenen, kristallisierten N-Alkyl-dihydro-nicotinsäureamide (Alkyl = CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7) stimmen in ihren Eigenschaften (Fehlen von Fluoreszenz, Empfindlichkeit gegen Säuren, Aufspaltbarkeit durch Dinitrophenylhydrazin usw.) mit dem 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin und dem 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin, deren Konstitution als ortho-Dihydroverbindungen sichergestellt ist, überein. Sie unterscheiden sich andererseits in ihrem Verhalten völlig von den *Hantzsch*'schen p-Dihydro-pyridinen und dem „p-Dihydro-dinicotinsäure-dimethylester“ I. Sie werden daher wie bis anhin als ortho-Dihydro-pyridin-Derivate aufgefasst.

Durch Einwirkung von sehr verd. Säure auf die N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide bilden sich in Ausbeuten von 10–30% schön kristallisierte Dimere, die „dimere N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide“ genannt und die zur Zeit weiter untersucht werden. Das „dimere N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid“ ist identisch mit der früher als „N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamid“ bezeichneten Verbindung, deren alter Name aus der Literatur zu streichen ist.

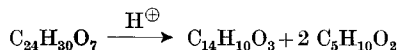
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

93. Die Konstitution des Athamantins und des Oroselols¹⁾

von O. Halpern, P. Waser²⁾ und H. Schmid.

(14. III. 57.)

Das optisch aktive Athamantin wurde im Jahr 1844 von *G. Schnedermann & F. L. Winckler*³⁾ aus der Wurzel von *Athamanta oreoselinum* L. (*Peucedanum oreoselinum*) isoliert. Mit warmer wässrig-methanolischer Salzsäure zerfällt es gemäss



in Oroselon und 2 Mole Isovaleriansäure. Die Konstitution des Oroselons (III) und seiner Hydrierungsprodukte wurde von *E. Späth, N. Platzer & H. Schmid*⁴⁾ aufgeklärt.

Athamantin selbst enthält die unbesetzte Doppelbindung des γ -Pyronringes, da der Stoff bei der Ozonisierung und nachfolgender

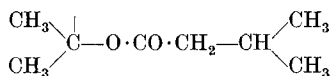
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am „Symposium on the Chemistry of Naturally Occurring Pyrones“ Dublin, 1955; cf. Scientific Proc. Royal Dublin Society, **27**, 145 (1956).

²⁾ Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

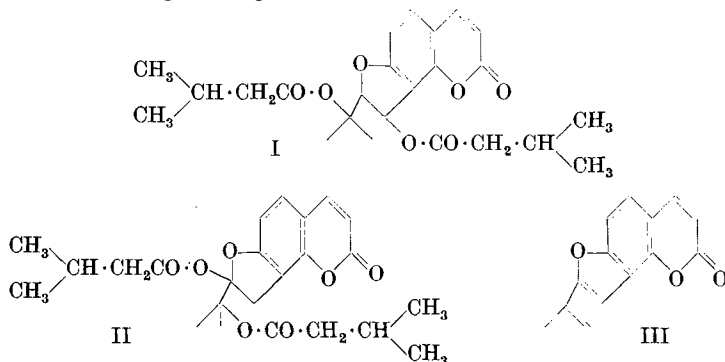
³⁾ Liebigs Ann. Chem. **51**, 315 (1844); Buchners Repert. Bd. **27**, 169.

⁴⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 709 (1940).

Wasserdampfdestillation 2-Isopropyliden-4-hydroxycumaron-5-aldehyd gab. Wurde Athamantin mit methanolischer Kalilauge verseift und anschliessend mit Kaliumpermanganat oxydiert, so entstand Aceton. Der daraus gezogene Schluss, dass im Naturstoff die Gruppierung



vorliegt, erscheint in Anbetracht der geringen Aceton-Ausbeute ($\sim 3\%$) allerdings recht unsicher. Auf Grund dieses Befundes und unter der Annahme, dass bei der säurekatalysierten Abspaltung der beiden Isovaleriansäurereste zum Oroselon keine Ringkontraktion eintritt, haben *E. Späth & H. Schmid*⁵⁾ für Athamantin die beiden alternativen Formeln I und II vorgeschlagen.



Wir haben uns jetzt bemüht, weiteres, für die Ableitung der Strukturformel des Athamantins beweisendes, experimentelles Material beizusteuern.

Im IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2) des Athamantins finden sich Banden bei 1748 cm^{-1} (Carbonyl der Estergruppierungen und des Pyronringes), 1629 cm^{-1} (α -Pyron Doppelbindung und Benzolkern), 1587 cm^{-1} (Benzolkern mit konjugierter Doppelbindung), 1388 und 1370 cm^{-1} (gem. Dimethylgruppierung) und 835 cm^{-1} (1,2,3,4-tetrasubstituierter Benzolring). OH-Banden fehlen. Da Athamantin zudem ein dem Umbelliferon-methyläther sehr ähnliches UV.-Spektrum besitzt (Tab. 1), stellt es sicher ein Umbelliferonderivat dar.

Von Interesse sind die Produkte der Einwirkung von Alkali auf Athamantin. Während mit Natronlauge in Wasser-Dioxan ein amorphes Produkt resultierte, bildeten sich mit kalter 1-n. Natriummethylatlösung neben Ölen eine optisch inaktive phenolische Substanz A ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3(\text{OCH}_3)_3$; Smp. $104-105^\circ$) und ein Gemisch aus Isovaleriansäure und ihrem Methylester. In der Hitze entstanden zur Hauptsache die optisch inaktive, phenolische Substanz B ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2$; Smp. $156-157^\circ$) neben der neutralen Substanz C ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3 \cdot \text{OCH}_3$; Smp. 117°).

⁵⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 1309 (1940).

Tabelle 1.

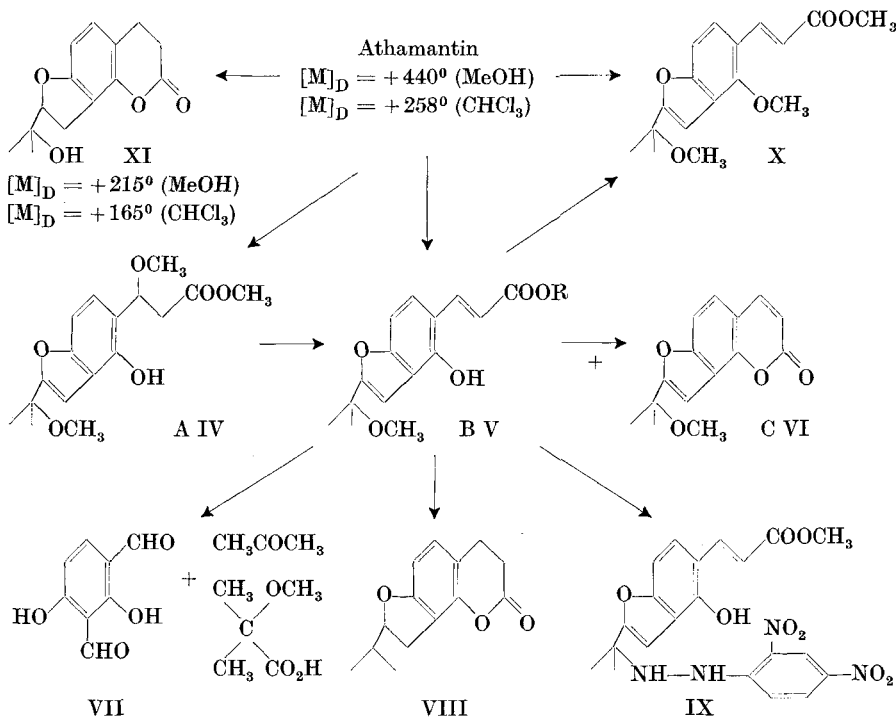
Verbindung	$\lambda_{\max}^* \log \varepsilon$		
Umbelliferon-methyläther	217(4,13)		322(4,19)
Athamantin Schulter	217(4,18)		322(4,17)
Dihydro-oroselon (XII)	220(4,15)	252(4,42)	301(4,04)
C (VI)	216(4,22)	251(4,48)	301(4,06)
XV Schulter	218(4,50)	254(4,67)	302(4,33)
Oroselol Schulter (XVIII)	217(4,21)	251(4,44)	301(4,04)
Oroselon (III)	284(4,58); 297(4,50)		Schulter ca. 315(4,1)
Tetrahydro-oroselon (XIII)	255(4,15)	Schulter ca. 280(3,3)	
tr-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester	220(4,04); 242(4,02)		295(4,18); 331(4,29)
B (V: R = CH ₃)	224(4,11)	251(4,49)	296(4,23); 334(3,90)
β -Methoxy- β -(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure-methylester	225(3,90)		279(3,47)
A (IV)	218(4,52)	249(4,18); 257(4,22)	285(3,51)
Hexahydro-oroselon (VIII) und XI			290(3,32)
XVI	217(4,39)		261(4,17)

*: Wellenlängen stets in $m\mu$; Lösungsmittel 96-proz. Alkohol.

Die Substanz B besitzt die Formel V ($R = CH_3$): Die intensiven UV.-Absorptionen von B in der Gegend von 250, 296 und 334 $m\mu$ weisen auf das Vorliegen eines Furanocumarsäureesters hin (Tab. 1). Die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe wurde ausser durch die Löslichkeit in 0,5-proz. Kalilauge, durch die Bereitung des Acetates und des Methyläthers bestätigt. Die freie Säure V ($R = H$) cyclisiert nicht zu einem Cumarin. Ozonisation von B lieferte Resorcin-2,4-dialdehyd (VII) und – neben wenig Aceton – α -Methoxyisobuttersäure. Bei der katalytischen Hydrierung (PtO_2 in Eisessig) wurden 3 Mole Wasserstoff aufgenommen, eines davon zur Hydrogenolyse der allylständigen Methoxylgruppe. Nach Verseifung des Hydrierungsproduktes und Destillation erhielt man das bekannte Hexahydro-oroselon (VIII)⁴.

Die Substanz C enthält keine Hydroxylgruppen. Ihr IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2) zeigt die CO-Bande des α -Pyroneinges bei 1736 cm^{-1} , sowie die auch im Athamantinspektrum auftretenden Banden bei 1626, 1585, 1382, 1364 und 834 cm^{-1} . Das UV.-Spektrum ist demjenigen von Dihydro-oroselon (XII)⁴ sehr ähnlich (Tab. 1). Beim Erhitzen mit Natriummethylat wird C zum grossen Teil in B umgewandelt, während andererseits B mit UV.-Licht in C überging. Der Substanz C ist daher die Formel VI zuzuteilen.

Die 3 Methoxygruppen enthaltende Verbindung A löst sich in verd. Lauge farblos auf. Ihr UV.-Spektrum entspricht einem Hydroxycumaron; die α -Pyrondoppelbindung ist nicht mehr vorhanden (Tab. 1). Da A mit heisser Methyllatlösung in ein Gemisch aus viel B und wenig C umgewandelt wurde, ist ihm die Strukturformel IV zuzuschreiben.



Auf die Bedeutung solcher Stoffe bei der basenkatalysierten, reversiblen Cumarin $\rightleftharpoons$ Cumarsäureester-Umwandlung werden wir später noch zurückkommen.

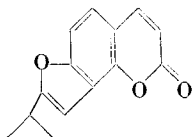
Bei der Untersuchung der Verbindungen B (V: R=CH₃ und R=H) und C (VI) haben wir beobachtet, dass mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in methanolischer Salzsäure kristallisierte Reaktionsprodukte entstehen. Das Umsetzungsprodukt aus B besitzt die Summenformel C₂₄H₂₀O₈N₄. Bei all diesen Stoffen handelt es sich um 2,4-Dinitrophenylhydrazine, die durch Ersatz der allylständigen Methoxylgruppe gegen den Hydrazinrest entstanden sind, wobei das entsprechende resonanzstabilisierte Carbonium-Ion vermutliches Zwischenprodukt ist. Abgesehen von der für ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon etwas zu kurzweilig liegenden Absorption folgt dies aus Differenzspektren. Zieht man nämlich von der Kurve des 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Produktes IX aus B in neutraler bzw. alkalischer Lösung die Kurve des 2,4-Dinitrophenylhydrazins in neutraler bzw. alkalischer Lösung ab, so

erhält man $\Delta\epsilon$ -Kurven, die weitgehend mit den Spektren von B (V:R=CH₃) in neutraler bzw. alkalischer Lösung übereinstimmen.

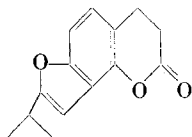
Tabelle 2.

Verbindung	$\lambda_{\max}$ (log ϵ)	
Dinitrophenylhydrazin IX	251(4,50); 299(4,25); 344(4,27); Schulter 430(3,38)	in 96-proz. Alkohol
$\Delta\epsilon$ -Kurve aus IX minus 2,4-Dinitrophenylhydrazin	251(4,37); 297(4,20); 335(3,75)	
B (V:R = CH ₃)	251(4,49); 296(4,23); 334(3,90)	
Dinitrophenylhydrazin IX	258(4,55); 278(4,53); Schulter 310(4,16); 390(4,25)	in 0,05-n Natrium-methylat
$\Delta\epsilon$ -Kurve aus IX minus 2,4-Dinitrophenylhydrazin	257(4,42); 281(4,29); Schulter 310(4,02); 390(4,17)	
B (V:R = CH ₃)	257(4,41); 282(4,24) 310(4,07); 391(4,15)	

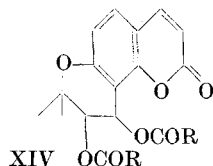
Die Konstitution der Abbauprodukte B und C zeigt an, dass Athamantin nicht – wie es aus der Bildung des Oroselons (III) noch möglich gewesen wäre – den Di-isovaleriansäureester des 3',4'-Dihydroxy-3',4'-dihydro-seselins (XIV), sondern eines Dihydroxy-isopropyl-dihydro-furocumarins darstellt. Die Lage eines Acyloxy-Restes ist durch die Anordnung der seitenständigen Methoxygruppe in B und C gegeben. Bei der Hydrierung von Athamantin in Eisessig-Platinosyd und nachfolgender Verseifung entstand ferner die optisch aktive Verbindung XI, deren UV.-Spektrum identisch mit demjenigen des Hexahydro-oroselons (VIII) ist, die sich acetylieren liess und die mit Chromsäure Aceton gab. Es bleiben also für Athamantin nur die beiden bereits von *E. Späth & H. Schmid*⁵⁾ diskutierten Formeln I und II übrig.



XII

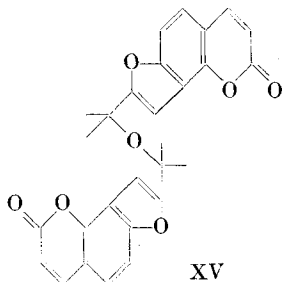


XIII



XIV

Das bereits erwähnte, aus Athamantin mit Wasser-Dioxan erhaltliche, amorphe, optisch inaktive Produkt gab ungefähr auf die Formel C₂₈H₂₂O₇ passende Analysenwerte; seine übrigen Eigenschaften sowie seine UV.-Absorption (Tab. 1) machen für dieses Produkt die bimolekulare Formel XV wahrscheinlich.

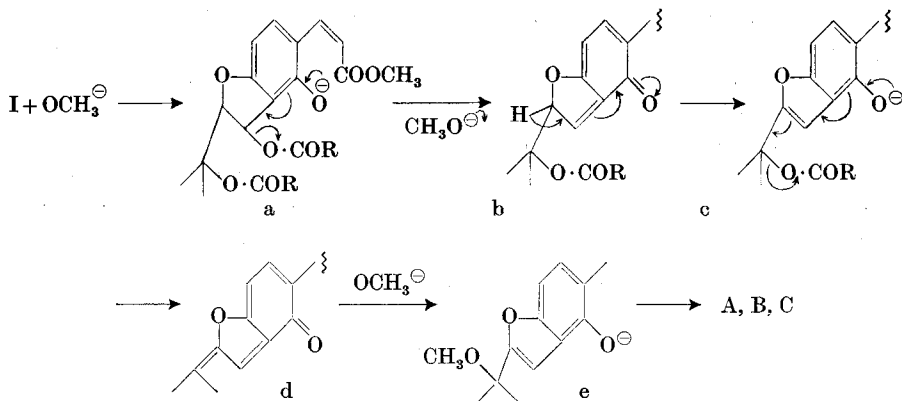


XV

Zum Entscheid zwischen den beiden alternativen Formeln I und II für Athamantin lässt sich zunächst das Verhalten des Stoffes gegenüber Alkali heranziehen⁶⁾.

Beim Lösen von Athamantin in 1-n. Methylatlösung öffnet sich der Lactonring praktisch momentan unter Bildung des Phenolat-Esters, wie man aus dem Auftreten der gelben Farbe erkennt; eine solche Lösung ist optisch aktiv. Bei 20° ist die Drehung erst nach etwa zwei Tagen auf annähernd 0° abgesunken; in 1-n. Natronlauge in Wasser-Dioxan erfolgt die Racemisierung viel rascher ($[\alpha]_D = +4^\circ$ nach 4½ Std. bei 20°, wobei die Lösung ca. 91% XV⁷⁾ enthält⁸⁾.

Unserer Ansicht nach lässt nur die Athamantinformel I die folgende, mechanistisch vernünftige Deutung der Entstehung von A, B, C bzw. XV aus dem Naturstoff zu (die im Acrylsäurerest vor sich gehenden Veränderungen brauchen hier nicht berücksichtigt zu werden):



Der Übergang $b \rightarrow c$ erfolgt offenbar viel rascher als die Anlagerung von OCH_3^- an $b^9)$.

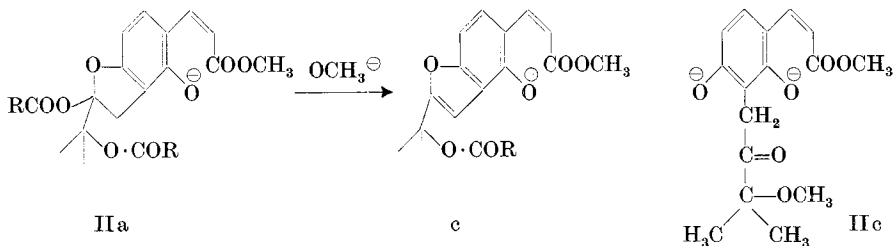
⁶⁾ Die Hydrierung von Athamantin zu XI stellt kein Argument zugunsten der Formel I dar, da auch Halbacetale und Halbketale bzw. ihre Acetate katalytisch zu den entsprechenden Äthern reduziert werden können: vgl. z. B. die katalytische Hydrierung von Fusarubin zu Desoxyfusarubin: *H. W. Ruelins & A. Gauhe*, Liebigs Ann. Chem. **569**, 38 (1950), und von Paralldol-diacetat zu 2-(β -Acetoxy-*n*-propyl)-4-methyl-1,3-dioxan: *E. Späth & H. Schmid*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 859 (1941); im Falle von Halbketalen könnte hierbei die Konfiguration erhalten bleiben: vgl. hierzu die von *J. H. Brewster*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4061 (1956), aufgeführten Beispiele der Stereochemie von Hydrogenolysenreaktionen. — Dehydrierungsversuche mit Athamantin verliefen erfolglos.

⁷⁾ Oder eine XV spektroskopisch äquivalente, furanoide Substanz.

⁸⁾ Die mit Methylat beobachtete, langsamere Racemisierung ist vermutlich z. T. darauf zurückzuführen, dass der Ausbildung des Furanringes die Anlagerung von Methanol an die Pyron-Doppelbindung parallel geht, die unter dem Einfluss der zunächst noch vorhandenen Asymmetrie der Seitenkette teilweise asymmetrisch verlaufen wird. Vollständiger Aktivitätsverlust tritt erst ein, wenn A in B bzw. C übergegangen ist oder diese beiden Stufen durchlaufen worden sind.

⁹⁾ Basenkatalysierte Anlagerung von e (OH an Stelle OCH_3) an d gibt XV.

Würde Athamantin die Formel II besitzen, so hätte man zunächst die recht unwahrscheinliche direkte basenkatalysierte Abspaltung der Isovaleriansäure aus dem Phenolat-Ion IIa zu c anzunehmen.



Andererseits könnte aus einer Substanz der Formel II mit Methylat die Partikel IIc entstehen, die als freies Phenol spontanen Ringschluss zu den Furanderivaten A, B und C erleiden könnte¹⁰). Das Auftreten von IIc liess sich aber auf Grund folgender Beobachtungen ausschliessen: Wurde Athamantin zunächst 3 Std. mit 1-n. Methylatlösung gekocht und anschliessend unter steter Einhaltung alkalischer Reaktion mit Dimethylsulfat methyliert, so entstand der Methyläther von B (X) und nicht der IIc entsprechende Dimethyläther¹¹). Ferner nahm eine Lösung von Athamantin in 0,1-n. NaOCH₃ nach einigen Tagen weitgehend die UV.-Absorption von B in 0,1-n. NaOCH₃ und nicht diejenige von Umbelliferon in 0,1-n. NaOCH₃ an (Tab. 3).

Tabelle 3.

Verbindung in 0,1-n. NaOCH ₃ bei 30°	λ_{max} (log ϵ)		
Athamantin sofort	252(4,31)	303(4,0)	
nach 1,2 Tagen	256(4,21)	304(3,94)	375(3,55)
nach 13,1 Tagen	256(4,36)	280(4,13); 305(3,97)	385(4,04)
B	256(4,44)	281(4,26); 308(4,05)	388(4,19)
Umbelliferon	231(3,95)		370(4,32)

Die Spektren von B und Umbelliferon erfuhren auch nach 13 Tagen bei 30° keine nennenswerten Veränderungen.

Wenig aufschlussreich hinsichtlich eines Entscheides zwischen den Formeln I und II waren die säurekatalysierten Reaktionen des Athamantins. Beim Erwärmen des Stoffes in 1-n. absolut methanolischer Salzsäure auf 50° trat rasche Racemisierung ein; in bezug auf Athamantin war diese Reaktion von erster Ordnung mit $k^{50} = 8,0 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$. Spektroskopisch sowie durch Isolierung liess sich als

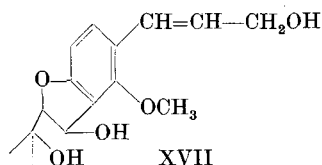
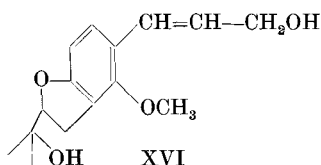
¹⁰) Nach W. B. Whalley (Symposium über „Recent Advances in the Chemistry of Naturally occurring Pyrones and Related Compounds“, Dublin, Juli 1955) cyclisieren 2'-Hydroxydesoxybenzoine (aus Isoflavonen) spontan zu den entsprechenden 2-Arylbenzofuranen.

¹¹) Die 7-ständige Hydroxylgruppe in Cumarinen lässt sich erfahrungsgemäss glatt methylieren.

Produkt nur Oroselon (III) nachweisen. Ein optisch inaktives Methylketal (aus II entstanden) schien nicht aufzutreten. Die spez. Drehung einer Lösung von Athamantin in 1-n. absolut methanolischer p-Toluolsulfonsäure stieg bei 20° innerhalb von 17 Std. von +102° auf +142°, wobei ein deutlicher Geruch nach Isovaleriansäure-methylester auftrat, um dann langsam auf 0° abzufallen. Die fast inaktive Lösung enthielt, wie aus ihrer UV.-Absorption hervorging, Oroselon (III) und eine Substanz vom Spektrum von C (VI). Bei einem präp. Versuch wurde im Moment der höchsten Drehung aufgearbeitet; man konnte neben Ölen aber nur Oroselon (III) und C (VI) isolieren. Athamantin gab mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung kein Hydrazon, sondern nur Oroselon (III). Das geschilderte Verhalten des Athamantins liesse sich im Wesentlichen auch auf der Basis der Formel II (Carbonium-Ion am C – 2') verstehen.

Nachdem sowohl die alkali- als auch die säurekatalysierte Abspaltung der Isovaleriansäurereste stets zu furanoiden Systemen zu führen scheint, haben wir die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Athamantin untersucht, in der Hoffnung, dass die reduktive Esterverseifung rascher verlaufe als die basenkatalysierte Eliminierung der Fettsäuren. Das bei 20° erhaltene, optisch aktive Reaktionsgemisch wurde mit Diazomethan methyliert und anschliessend an basischem Aluminiumoxyd chromatographiert.

Als leichter eluierbare Substanz erhielt man eine Verbindung $C_{14}H_{17}O_3 \cdot OCH_3$ (1 $CH_3(C)$; OH im IR.) vom Smp. 95–96°, $[\alpha]_D = +57^\circ$ (Chloroform), der auf Grund der UV.-Absorption (Tab. 1) und der Bildung von Aceton bei der Chromsäureoxydation die Formel XVI zukommt.

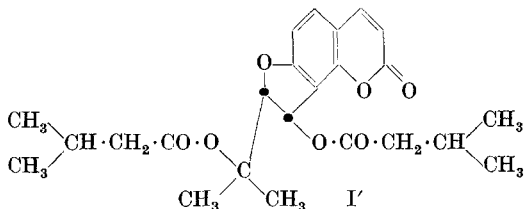


Die schwerer eluierbare Hauptmenge fiel als amorphes Pulver mit $[\alpha]_D = 59^\circ$ (Methanol) und UV.-Max. bei 260 $m\mu$ an, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Analyse passte ungefähr auf $C_{14}H_{17-19}O_4 \cdot OCH_3$. Beim Erwärmen mit methanolischer Salzsäure trat rasch Racemisierung ein, während die Drehung in 2-n. Natriummethylatlösung keine Veränderung erfuhr. Das amorphe Produkt enthält somit im Wesentlichen die Verbindung XVII, wahrscheinlich zusammen mit ihrem Dihydroprodukt¹²⁾.

¹²⁾ Nach P. Karrer & P. Banerjee, *Helv.* **32**, 1692 (1949), liefert Cumarin mit $LiAlH_4$ bei 20° im Wesentlichen o-Hydroxyzimtalkohol, während bei höherer Temperatur 50% Dihydro-o-hydroxyzimtalkohol entstehen (F. A. Hochstein, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 305 (1949)).

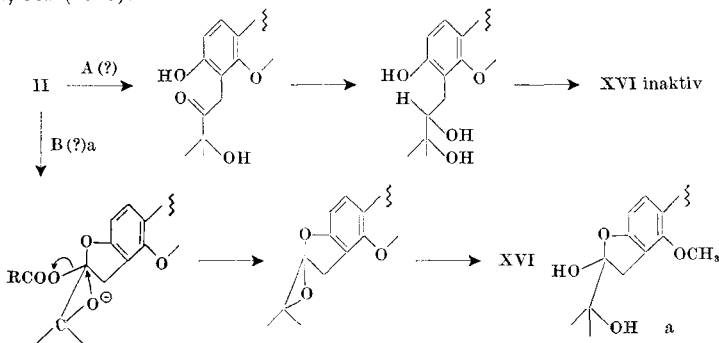
Die Bildung der beiden Produkte XVI und XVII ist nur möglich, wenn Athamantin die Formel I besitzt ¹³⁾¹⁴⁾.

Die Instabilität gegenüber Säuren und ferner die relativ grosse thermische Stabilität des Athamantins – die Verbindung lässt sich bei ca. 180–200° im Hochvakuum unverändert destillieren; bei 210° erfolgt die Abspaltung von Isovaleriansäure sehr langsam (0,12 Mole innerhalb 50 Min.); erst bei 280–290° werden innerhalb von ca. 1 1/2 Std. 1,7 Mole abgespalten, wobei neben Harzen Oroselon (III) gebildet wird – macht eine cis-Anordnung der 2'- und 3'-ständigen Gruppen wahrscheinlich (Formel I')¹⁵⁾. Athamantin dürfte hinsichtlich der



¹³⁾ Die für das Auftreten von XVI notwendige Hydrogenolyse der 3'-ständigen Hydroxylgruppe durch LiAlH_4 wurde bei Benzylalkoholen mit o-ständigen Elektronendonatorgruppen schon öfters beobachtet. Vgl. *N. G. Gaylord*, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, S. 979, New York 1956.

¹⁴⁾ Aus einer Verbindung der Struktur II müsste auf dem (schematisch angedeuteten) Weg A inaktives XVI entstehen (vgl. hiezu die Reduktion von 2- β -Hydroxyäthyl-4-hydroxybenzaldehyd mit LiAlH_4 zu 6-Hydroxyisochroman: *R. B. Moffett*, *J. org. Chemistry* **14**, 862 (1949):

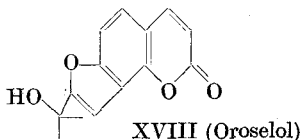


Die Bildung von XVI auf dem recht unwahrscheinlichen Weg B würde zudem die bevorzugte Reaktionsfähigkeit der an der Isopropylgruppe haftenden Acyloxygruppe erfordern, was im Widerspruch zu den Ergebnissen der Methylat-Reaktion stünde, während die ebenfalls sehr unwahrscheinliche S_{N}^2 -Verdrängung der 2'-ständigen Acyloxygruppe zu einem (-)-drehenden XVI führen würde (vgl. die (+)-Drehung des Hydrogenolyseproduktes XI). Das XVII entsprechende Produkt aus II würde ferner die Formel a besitzen, das, abgesehen davon, dass es gegenüber LiAlH_4 nicht stabil wäre, in optisch inaktiver Form auftreten müsste.

¹⁵⁾ In 2-Stellung unsubstituierte 3-Acetoxyeumarane spalten schon beim Destillieren unter 130° Essigsäure ab. Vgl. *W. Gruber et al.*, *Mh. Chem.* **80**, 303 (1949); **81**, 819 (1950).

Konfiguration am C-2' dem Cumarin (+)-Marmerin¹⁶) und dem Chromon (+)-Visamminol¹⁷) entsprechen, wie aus der Rechtsdrehung von XI und XVI hervorgeht.

Anlässlich der Isolierung von Athamantin aus den Wurzeln von *Athamanta oreoselinum* haben wir in kleinen Mengen neben Oroselon (III) ein neues, optisch inaktives Cumarin vom Smp. 156–157° und der Summenformel $C_{14}H_{12}O_4$ angetroffen, für das wir den Namen Oroselol vorschlagen. Die UV.- (Tab. 1) und IR.-Spektren von Oroselol sind ähnlich denjenigen von C (VI); Oroselol enthält im IR. noch zusätzlich eine Hydroxylbande bei 3580 cm^{-1} . Da Oroselol mit Chromsäure Aceton, bei der säurekatalysierten Wasserabspaltung Oroselon (III) und mit kalter methanolischer Salzsäure C (VI) gab, kommt ihm die Formel XVIII zu.



Zum Schluss möchten wir noch kurz die Cumarin $\rightleftharpoons$ Cumarsäure-ester-Umwandlung diskutieren.

Umbelliferon-methyläther (XIX) gab mit überschüssiger 1-n. Natriummethylatlösung in der Kälte in 56–58-proz. Ausbeute β -Methoxy- β -(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (XX: R=H). In der Hitze bildete sich in ca. 57-proz. Ausbeute trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester (XXI: R=H). Wurden XIX, XX (R=H) und XXI (R=H) mit Methylat erhitzt, so entstand aus den drei Stoffen ein Gemisch aus dem Cumarsäureester XXI (R=H) und Umbelliferon-methyläther, in welchem ersterer überwiegt¹⁸). β -Methoxymelliotsäureester vom Typ XX (R=H) stellen daher das Zwischenprodukt der durch Alkylat katalysierten reversiblen Cumarin- bzw. Cumarinsäureester¹⁹) $\rightleftharpoons$ Cumarsäureester-Umwandlung dar²⁰).

¹⁶) A. Chatterjee & S. S. Mitra, J. Amer. chem. Soc. **71**, 606 (1949).

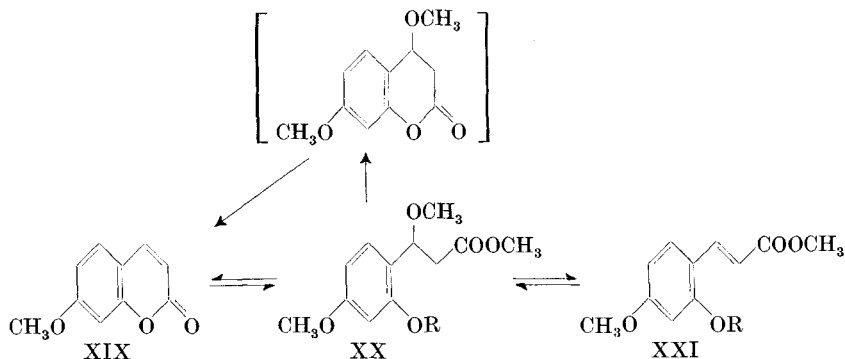
¹⁷) W. Benzoe, J. Eisenbeiss & H. Schmid, Helv. **39**, 923 (1956).

¹⁸) Bei den im experimentellen Teil beschriebenen Versuchen wurde das Gleichgewicht besonders im Fall des langsamer reagierenden XXI (R=H) offenbar noch nicht ganz erreicht.

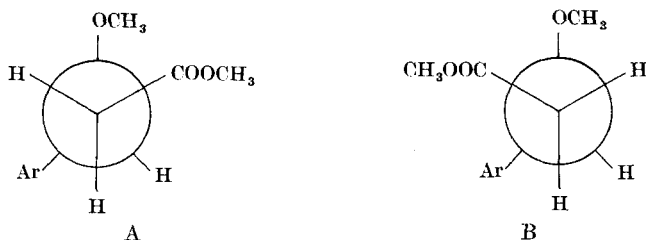
¹⁹) Die freien Cumarinsäureester erleiden erfahrungsgemäss eine ebenso glatte und spontane Cyclisierung zu Cumarinen wie die Cumarinsäuren. Relativ beständige Cumarinsäuren bzw. Cumarinsäureester sind dann zu erwarten, wenn in Stellung 8 ein zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit dem Hydroxyl 1 geeigneter Substituent ($-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{C}=\text{O}$ u. a. m.) steht. Vgl. z. B. W. v. Miller & F. Kinkelin, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, 1705 (1889); L. A. Jordan & J. F. Thorpe, J. chem. Soc. **1915**, 387; B. B. Dey & P. Krishnamurti, J. Indian chem. Soc. **4**, 197 (1927).

²⁰) Dass β -Methoxymelliotsäureester Zwischenprodukt der Cumarin $\rightarrow$ Cumarsäure-Transformation ist, hat schon E. Bülmann (Liebigs Ann. Chem. **388**, 259 (1912)) am Cumarin selbst gezeigt. Auf die Reversibilität des Prozesses scheint bisher aber nicht hingewiesen worden zu sein.

Im Falle thermodynamischer Kontrolle der Reaktion hängt das Verhältnis Cumarin/Cumarsäureester von der Differenz der freien Energien der Anionen des Cumarinsäure- und Cumarsäure-esters ab.



Zur Umwandlung eines Cumarins in den Cumarsäureester mit Alkylat ist im Allgemeinen die vorwiegend kinetisch kontrollierte Reaktion vorzuziehen (kurze Reaktionszeit; Arbeiten unter Bedingungen, unter denen das Salz der Cumarsäureester unlöslich ist²¹). Da der aus der Konformation A des Melliotsäureesters resultierende Übergangszustand eine kleinere freie Energie besitzt als der aus B stammende, ist hierbei die stark bevorzugte Bildung des Cumarsäureesters zu erwarten.



Kinetisch bestimmt ist auch die durch milde Säurekatalyse verursachte Abspaltung von Methanol aus β -Methoxymelliotsäureestern. Aus XX ($R = H$) entstehen beim Erwärmen mit Essigsäure 5% XIX und 95% XXI ($R = H$). Dasselbe gilt für die durch Lauge bewirkte Eliminierung von Hydrosulfit aus Hydro-o-cumarsäure- β -sulfonsäuren (welche aus Cumarinen und NaHSO_3 bzw. Na_2SO_3 zugänglich sind)^{22,23} und die Umsetzung von Cumarinen mit Quecksilberoxyd bzw. Quecksilber(II)-salzen und Lauge^{24,25}).

²¹) W. Gruber, Mh. Chem. **75**, 14 (1944).

²²) F. D. Dodge, J. Amer. chem. Soc. **38**, 446 (1919); **52**, 1724 (1930).

²³) B. B. Dey & K. K. Roco, J. chem. Soc. **125**, 554 (1924); J. Indian chem. Soc. **1**, 107, 277 (1924).

²⁴) R. N. Sen & D. Chakravarti, J. Indian chem. Soc. **7**, 247 (1930).

²⁵) T. R. Seshadri & P. S. Rao, Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A **3**, 293 (1936); **4**, 630 (1936).

Durch Destillation von XX ($R = H$) bei 160° im Wasserstrahlvakuum entstand hingegen annähernd quantitativ Umbelliferonmethylläther²⁶). Da sich der entsprechende Methylläther (XX: $R = CH_3$) bei $180-200^{\circ}/14$ mm unzersetzt destillieren liess, ist anzunehmen, dass sich bei der thermischen Umwandlung XX ($R = H$) $\rightarrow$ XIX zuerst der Lactonring schliesst und erst nachher Methanol abgespalten wird. Beim Erhitzen von XX ($R = CH_3$) mit Methylat wurde der trans-Methylläther XXI ($R = CH_3$) erhalten.

Anhang.

Pharmakologische Prüfung des Athamantins. Da Athamantin in Wasser schwer löslich ist, konnten alle biologischen Versuche erst nach Lösen in Alkohol oder Propylenglykol und Zutropfen möglichst kleiner Mengen Lösung in das wässrige Perfusions- oder Bad-Milieu durchgeführt werden. Die gemessenen Werte wurden dementsprechend mit den durch das Lösungsmittel allein bedingten Effekten korrigiert.

1. Coronardurchfluss. Wir verwendeten das isolierte Kaninchenherz (*Langendorff*), dessen Coronarwiderstand nach der Methode von *Wilbrandt & Ryser*²⁷⁾ als Funktion des registrierbaren Coronardruckes bei konstanter Durchflussmenge berechnet wird. Dadurch ist ein Vergleich der tonischen Coronarwiderstandsänderung bei verschiedenen Herzen möglich. Zu einer Verminderung des tonischen Widerstandes um 50% braucht es folgende molare Perfusionskonzentrationen:

	Verminderung des ton. Coronarwiderstandes um 50%	Gleichzeitige Vermin- derung der Herzarbeit
Athamantin	$1,2 \cdot 10^{-6}$	40%
Visnagan ²⁸⁾	$4,6 \cdot 10^{-6}$	50%
Khellin	$3,0 \cdot 10^{-5}$	61%
Aminophyllin	$1,3 \cdot 10^{-4}$	
Coffein	$9,0 \cdot 10^{-4}$	12%

Die Cumarine Athamantin und Visnagan besitzen eine bedeutend stärker coronardilatorische Wirkung als Chromone, wie Khellin oder Xanthine. Da die relative Arbeit des isolierten Herzens, berechnet aus Ventrikelamplitude, Frequenz und Aortendruck bei diesen Konzentrationen gleichzeitig vermindert wird, handelt es sich nicht um eine sekundäre Folge erhöhter Herzleistung, sondern um eine direkte spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefässwand. Grössere Dosen Athamantin, Visnagan und von verschiedenen Chromonen senken die Herzarbeit stärker, nicht aber Aminophyllin, das die Herzleistung erhöht. Die Herzkontraktionsamplitude wird durch Athamantin nur wenig

²⁶⁾ Da sich β -Methoxymelliotsäureester aus o-Cumarsäureester über die β -Methoxy- α -acetoxymercuri-melliotsäureester bereiten lassen, stellt diese Reaktion eine weitere mögliche o-Cumarsäure $\rightarrow$ Cumarin-Umwandlung dar. Vgl. dazu *N. M. Shah*, Chem. Rev. **36**, 1 (1945).

²⁷⁾ *W. Wilbrandt & H. Ryser*, Helv. physiol. pharmacol. Acta **10**, C₃₁–C₃₃ (1952).

²⁸⁾ *E. Smith, L. A. Pucci & W. G. Bywater*, Sci. **115**, 520 (1952); *W. Bencze, O. Halpern & H. Schmid*, Experientia **12**, 137 (1956).

vermindert gegenüber z. B. Khellin, und die Herzfrequenz sinkt kaum ab. Die verminderte Herzleistung ist beim isolierten Herzen daher vor allem durch den kleinen Aortendruck nach Dilatation der Coronargefäße bedingt.

2. Spasmolytische Wirkung am Darm. Mit der Methode von *Magnus* wurde diese Wirkung an isolierten Meerschweinchen- und Kaninchendärmen geprüft. Hemmung der Kontraktion durch Acetylcholin in einer Konzentration von 10^{-7} g/ml um 50% oder einer anhaltenden Acetylcholininkontraktur durch nachfolgendes Zugabe der Substanz wurde mit folgenden Badkonzentrationen beobachtet:

	Hemmung der Acetylcholininkontraktion um 50%	Spasmolyse der Acetylcholininkontraktur um 50%
Athamantin	$8 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-5}$
Visnagan	$6 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
Khellin	$6 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-5}$
Papaverin	$8 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$
Atropin	$2,5 \cdot 10^{-8}$	

Athamantin ist etwa 10mal geringer spasmolytisch wirksam als Papaverin und viel schwächer als Atropin. Die Wirkung hält bedeutend länger an als bei Papaverin, und die Auswaschbarkeit ist gering. Wenn die Acetylcholininkontraktur des Darmes mit Athamantin zur Hälfte gelöst wird, ist die Wirkung etwas stärker als bei Khellin, tritt aber langsamer ein. Visnagan ist in seiner spasmolytischen Wirkung mit Papaverin vergleichbar.

3. Toxizität. Nach subcutaner Injektion bei Mäusen starben 50% der Tiere mit einer Dosis von 0,15 mg Athamantin/g Körpergewicht. Die Toxizität ist für die Maus etwa gleich wie bei Khellin (0,16 mg/g). Der Tod tritt nach dieser Dosis frühestens 12 Std. nach der Injektion ein. Vorher bestehen ataktische Gleichgewichtsstörungen, und die Atmung ist vermindert. Einige Ratten erhielten 1 mg/kg Athamantin an 3—4 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Schlundsonde stomachal zugeführt, ohne dass sich toxische Erscheinungen zeigten. Die Prothrombinzeit war 9, 15 und 24 Std. nach Verabreichung unverändert, so dass keine Gerinnungsstörungen mit diesem monomeren Cumarin eintreten.

Zusammenfassend ergibt sich, dass Athamantin eine 100mal stärkere coronarerweiternde Wirkung als Aminophyllin und eine etwa 10mal schwächere spasmolytische Wirkung am Darm als Papaverin besitzt. Die Toxizität entspricht bei der Maus etwa derjenigen von Khellin und Papaverin.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Bern) und der Fritz Hoffmann-La Roche Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz danken wir für die grosszügige Unterstützung.

Experimenteller Teil²⁹⁾.

Einwirkung von kalter Natriumäthylatlösung auf Athamantin. 300 mg getrocknetes Athamantin in 10 ml 1-n. Natriummethylatlösung liess man 22 Std. bei 4—10° stehen. Anschliessend wurde die gelbe Lösung mit Kohlendioxyd gesättigt, das feste Reaktionsgemisch mit CO₂-gesättigtem Wasser versetzt und weiter Kohlendioxyd eingeleitet. Die milchige trübe Reaktionsmischung hat man mit einem Gemisch von Äther-Pentan wiederholt ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser und einem Gemisch aus 2 Volumteilen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 Volumteil gesättigter Natriumcarbonatlösung und anschliessend mit Kochsalzlösung gewaschen,

²⁹⁾ Die Smp. wurde auf dem Kofler-Block bestimmt.

getrocknet und eingedampft (229,4 mg). Den kristallisierten Rückstand hat man an der 20-fachen Menge neutralem Aluminiumoxyd (bei 110° getrocknet, mit 5% Wasser versetzt) chromatographiert. Die mit Benzol-Pentan 1:1-Gemisch eluierte Hauptmenge gab nach mehrmaligem Umlösen aus Pentan- (Äther oder Benzol) farblose Kristalle vom Smp. 104–105° (123 mg). Es handelt sich um die Verbindung A (IV). $[\alpha]_D^{20} = 0,00^\circ \pm 0,02^\circ$ ($c = 1,2$ Methanol).

$C_{17}H_{22}O_6$	Ber. C 63,34	H 6,88	3 OCH_3 28,88%
(322,35)	Gef. „ 63,52	„ 6,93	„ 28,37%

UV.-Spektrum³⁰): max: 218 (4,52), 249 (4,18), 257 (4,22), 285 (3,51), Schulter: 293 (3,46); min: 234 (3,81), 253 (4,13), 269 (3,30). *Gibbs*-Test: intensiv blau; löst sich farblos in verdünnter Lauge.

Einwirkung von heisser Natriummethylatlösung auf Athamantin (Versuch a). 600 mg getrocknetes Athamantin hat man mit 15 ml 1-n. Natriummethylatlösung 3 Std. unter Wasserausschluss zum Sieden erhitzt. Die intensiv gelb gefärbte Lösung wurde mit etwas mehr (10%) als der berechneten Menge Eisessig unter Eiskühlung neutralisiert und bei 20° im Vakuum eingedampft. Den Rückstand hat man in Wasser aufgenommen, $\frac{1}{2}$ –1 Std. stehengelassen und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde zuerst 5mal mit je 3 ml einer 1:1-Mischung von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Sodalösung³¹) und anschliessend erschöpfend mit eiskalter 0,5-proz. wässriger Kalilauge ausgeschüttelt. Die Alkaliauszüge hat man sofort auf pH ~ 5 gebracht (Auszüge P). Die ätherische Phase hat man nach dem Neutralwaschen mit Kochsalzlösung eingedampft und den kristallisierten Rückstand (61,5 mg) bei 150–160° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert und mehrmals aus Pentan (Äther) und Pentan (Benzol) umgelöst. Smp. der farblosen Nadeln: 116–117°. Es handelt sich um das Furocumarin C (VI).

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber. C 69,75	H 5,47	OCH_3 12,02%
(258,26)	Gef. „ 69,76	„ 5,43	„ 11,79%

UV.-Spektrum: max: 215 (4,22), 251 (4,48), 301 (4,06); min: 230 (4,00), 272 (3,64).

Die Verbindung gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid in salzsaurer methanolischer Lösung ein 2,4-Dinitrophenylhydrazin, das nach dem Umlösen aus Essigester bei 208–210° schmilzt (vgl. Seite 772). Die alkoholische Lösung gibt bei Gegenwart von etwa 0,5-proz. Lauge einen blaugrünen *Gibbs*-schen Test. Die Mikro-Chromsäureoxydation liefert nur Essigsäure³²).

Zum Nachweis des Lactonringes hat man einige mg Substanz in 1 Tropfen Methanol und 2 Tropfen 5-proz. Kalilauge gelöst. Nach längerem Stehen wurde mit wenig Wasser versetzt und im Vakuum eingeeengt. Die klare gelbe Lösung gab nach dem Ansäuern Kristalle, die sich nach Hochvakuumdestillation und Umlösen als identisch mit dem Ausgangsmaterial erwiesen (Mischprobe).

Die vereinigten Auszüge P hat man mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen des Ätherauszuges mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung hat man eingedampft und den kristallisierten Rückstand (273 mg) in Benzol-Äther-3:1-Lösung über 1 g gewaschenes Kieselgel filtriert und die eingedampften Eluate mehrmals aus Äther-Petroläther und Benzol-Petroläther umgelöst. Smp. 156–157°. Ausbeute ca. 130 mg.

$C_{16}H_{18}O_5$	Ber. C 66,19	H 6,25	2 OCH_3 21,38%
(290,31)	Gef. „ 66,51; 66,40	„ 6,26; 6,23	„ 21,27%

Es handelt sich um die Verbindung B (V: R = CH_3)

³⁰) Sofern nichts vermerkt wird, sind die Spektren in 96-proz. Alkohol aufgenommen worden. Die Zahlen vor den Klammern bedeuten Extremwerte in $m\mu$, die Zahlen in den Klammern die dazugehörenden $\log \epsilon$ -Werte.

³¹) Diese Auszüge gaben nach dem Ansäuern ausser der Isovaleriansäure nur mehr wenig Substanz, die wir aber nicht weiter untersucht haben.

³²) Helv. **37**, 1336 (1954); **38**, 649 (1955).

Die Verbindung ist in 0,5-proz. Kalilauge mit gelber Farbe löslich. Keine Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion. Blaugrüne *Gibbs'sche* Farbreaktion. Die Mikro-Chromsäureoxydation³³⁾ gab nur Essigsäure. UV.-Spektrum: max: 224 (4,11), 251 (4,49), 296 (4,23), 334 (3,90); min: 230 (4,09), 274 (3,95), 328 (3,89).

Bei einem anderen Versuch (b) hat man 800 mg Athamantin mit 20 ml absoluter 1-n. Natriummethylatlösung 3 Std. gekocht. Anschliessend wurde mit CO₂-Gas gesättigt, mit Kohlensäure-gesättigtem Wasser versetzt und mit Kohlendioxyd übersättigt. Dann hat man mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Letztere Lösung wurde mit der wässrigen Phase vereinigt. Anschliessend wurde die Ätherlösung erschöpfend mit eiskalter 0,5-proz. Kalilauge ausgezogen. Diese gelben Auszüge wurden mit CO₂-Gas übersättigt, wobei 283 mg schon recht reine Verbindung B (V) ausfielen. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen Isovaleriansäure-methylester und nur Spuren des Stoffes C (VI). Die ursprüngliche wässrige Lösung hat man mit verdünnter Salzsäure auf schwach kongosaure Reaktion gebracht und nach 2 Std. mit Äther ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man daraus durch Hochvakuumdestillation 71 mg des Furocumarins C (VI), das zur Reinigung an 3 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 110° getrocknet + 5% Wasser) chromatographiert und mit Benzol-Petroläther 1:1 eluiert wurde. Smp. nach öfterem Umlösen aus Pentan und Benzol-Pentan: 115–116°.

Einwirkung von heisser Natriummethylatlösung auf A (IV) und C (VI). 25 mg A (IV) wurden mit 2 ml 1-n. Natriummethylatlösung 2¾ Std. zum Sieden erhitzt. Nach der unter a) beschriebenen Aufarbeitung erhielt man aus den 0,5-proz. Laugenausätzen, Filtration über Kieselgel und Umlösen aus Aceton-Petroläther Kristalle vom Smp. 155,5–157,5°, die sich auf Grund der Mischprobe und der Farbreaktion als identisch mit B (V) erwiesen. Die Substanz gab ferner ein bei 197–198° unter Zersetzung schmelzendes Dinitrophenylhydrazinderivat, das mit dem entsprechenden Derivat aus B (V) keine Smp.-Depression zeigte.

Aus den Neutralteilen erhielt man nach Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Pentan (Äther) farblose Nadeln vom Smp. 115–116°, Misch-Smp. mit C (VI) ebenso.

39,8 mg C (VI) wurden, wie voranstehend beschrieben, mit 3 ml siedender 1-n. Natriummethylatlösung umgesetzt. Das phenolische Reaktionsprodukt schmolz nach Reinigung bei 156,5–157,5° und gab mit B (V) keine Smp.-Erniedrigung. Ausbeute 11,4 mg.

Acetylderivat aus B (V). 28,5 mg B liess man mit 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäure-anhydrid 16 Std. bei 30° stehen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde mit Eiswasser versetzt und nach längerem Stehen abgesaugt (30 mg). Smp. des Acetats nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton-Wasser und Methanol-Wasser: 123,5–124,5°.

C ₁₇ H ₂₀ O ₄	Ber. C 65,04	H 6,07	OCH ₃ 18,67%
(332,34)	Gef. „ 64,52	„ 6,05	„ 18,23%

Methyläther X aus B (V). 30 mg Substanz in wenig Methanol liess man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung ¾ Std. bei 0° stehen. Anschliessend wurde das überschüssige Diazomethan mit Stickstoff vertrieben und die mit Äther verdünnte Lösung mit kalter 0,5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt. Nach der üblichen Weiterverarbeitung der Ätherphase wurde bei 140–150° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert, wobei allerdings teilweise Zersetzung eintrat. Das kristallisierte Destillat wurde öfters aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 107,5–108,5°. Keine *Gibbs'sche* Farbreaktion.

C ₁₇ H ₂₀ O ₅	Ber. C 67,09	H 6,63	OCH ₃ 30,59%
(304,33)	Gef. „ 66,95	„ 6,56	„ 29,93%

2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat IX aus B (V). 32,5 mg B, gelöst in 0,5 ml Methanol und 0,2 ml Wasser, hat man mit einer gesättigten Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in einem Gemisch von 0,2 ml 2-n. Salzsäure und 0,5 ml Methanol kurz zum Sieden erhitzt. Schon in der Hitze kristallisierte das gelbe Dinitrophenylhydra-

³³⁾ Helv. **38**, 649 (1955).

zin-Derivat aus. Nach längerem Stehen wurde abgesaugt (25,5 mg) und unter Abtrennung einer kleinen Spitzenfraktion dreimal aus Essigester umgelöst. Smp. 195,5–196,5° unter Zersetzung.

$C_{21}H_{20}O_8N_4$	Ber. C 55,26	H 4,42	N 12,28	OCH ₃ 6,80%
(456,40)	Gef. „ 55,59; 55,08	„ 4,46; 4,71	„ 12,33	„ 7,52%

UV.-Spektrum: max: 251 (4,50), 299 (4,25), 344 (4,27), Schulter 430 (3,38); min: 224 (4,13), 276 (4,11), 318 (4,16).

Verseifung von B (V). 50 mg B liess man in 1,6 ml 5-proz. wässriger Kalilauge 18 Std. bei 10° stehen. Nach dem Sättigen mit Kohlendioxyd trat keine Fällung ein; erst mit Essigsäure wurde die Säure ausgefällt. Aus Aceton-Petroläther und (Aceton)-Benzol erhielt man Kristalle, die sich beim Erhitzen allmählich dunkel färbten, ohne aber bis 310° zu schmelzen. Blau(grüner) *Gibbs'scher* Test.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276,28) Ber. OCH₃ 11,24% Gef. OCH₃ 11,44%

Hexahydro-oroselon (VIII) aus B (V). a) 7,47 mg B in 5 ml Eisessig nahmen mit 14,3 mg 30-proz. Pd-Norit-Katalysator innerhalb 170 Min. bei 20° und 704 mm Wasserstoffdruck 1,93 ml Wasserstoff (2,89 Mol.) auf. Aus diesem Ansatz liess sich bereits Hexahydro-oroselon gewinnen. Das erste Mol. Wasserstoff wurde innerhalb 3 Min., das nächste in den folgenden 16 Min. aufgenommen.

b). 50,00 mg B in 5 ml Eisessig nahmen mit 15,5 mg 30-proz. Pd-Norit-Katalysator bei 17° und 716 mm Druck innerhalb 5½ Std. 13,22 ml Wasserstoff (3,04 Mol.) auf. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit überschüssiger 2,5-proz. methanolisch-wässriger Lauge über Nacht stehen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde im Vakuum vom Methanol befreit, auf kongosaure Reaktion gebracht und ausgeäthert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 130–140° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert und der kristallisierte Teil des Destillates mehrmals aus Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 98°, Misch-Smp. mit Hexahydro-oroselon ebenso.

Ozonabbau von B (V). 30 mg B in wenig abs. Chloroform wurden bei 0° mit 1,71 l-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Anschliessend wurde vom Lösungsmittel im Vakuum befreit, mit verdünnter Kochsalzlösung versetzt und in einer geeigneten Destillationsapparatur bei 100–110° (Badtemp.) ein schwacher Stickstoffstrom durchgeleitet. In der mit verd. p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid beschickten Vorlage schied sich bald ein gelbes Phenylhydrazon aus. Man hielt so lange bei diesen Bedingungen, bis sich kein Hydrazon mehr ausschied. Die vereinigten Fällungen (ca. 4 mg) hat man bei 130° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert und das Sublimat zweimal aus verd. Alkohol umgelöst. Smp. 144–145°, Misch-Smp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetons ohne Erniedrigung. Nach dem Abtreiben des Acetons wurde mit Wasserdampf destilliert, die übergelassen farblosen Nadeln gesammelt (8 mg), bei 65–70° (Luftbad) und 0,02 mm sublimiert und aus Aceton-Wasser umgelöst. Smp. 128–128,5°, Misch-Smp. mit authentischem Resorcin-dialdehyd-(2,4) ebenso.

In zwei anderen Versuchen hat man je 10 mg B (V) in wenig absolutem Chloroform bei –15° bzw. –80° mit überschüssigem Ozon behandelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde unter Stickstoff mit Wasserdampf destilliert, das sauer reagierende Destillat mit einigen Tropfen Kalilauge versetzt und zur Papierchromatographie, wie früher beschrieben, aufgearbeitet. Mit dem n-Butanol-Wasser-Äthylamin-Gemisch beobachtete man in beiden Fällen zwei Flecken, von denen sich der eine als Essigsäure und der andere als α-Methoxy-isobuttersäure identifizieren liess. α-Methoxyisobuttersäure besitzt in diesem Gemisch einen Rf-Wert, der nur sehr wenig grösser als derjenige der Propionsäure ist, aber um 20% höher als derjenige der α-Hydroxyisobuttersäure liegt.

Ozonisierung von Oroselon (III). 50 mg Oroselon in 2 ml Chloroform und 1 ml Eisessig wurden bei 0° mit 3 l 2-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Vom Chloroform wurde im Vakuum bei 20° befreit und anschliessend mit Wasserdampf destilliert. Das aus dem Destillat erhaltene p-Nitrophenylhydrazon schmolz nach Hochvakuum-

sublimation und Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 180—181°. Misch-Smp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Formaldehyds ebenso.

Furocumarin C (VI) aus Cumarsäureester B (V). 20 mg B in 5 ml Alkohol wurden 6 Std. mit dem ungefilterten Licht einer UV.-Lampe bestrahlt. Nach dem Eindampfen im Vakuum erhielt man nach Abtrennung geringer Menge von phenolischen Produkten die Verbindung C durch Hochvakuumdestillation und Umlösen aus Äther-Petroläther. Smp. 114—115°, Misch-Smp. mit C (VI) ebenso.

Methylierende Methylatspaltung von Athamantin zu X. 120 mg Athamantin hat man mit 5 ml 1-n. Natriummethylatlösung 4 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden bei der gleichen Temperatur im Verlauf von $\frac{3}{4}$ Std. 1,2 cm³ Dimethylsulfat und 15 ml Natriummethylat in Portionen so zugefügt, dass die Lösung stets alkalisch blieb. Nach einer weiteren $\frac{1}{2}$ Std. wurde abgekühlt, unter Eiskühlung mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum bei 30° abgedampft. Nach dem Versetzen mit Wasser wurde ausgeäthert, der Ätherauszug mit Soda- und Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Der z. T. kristallisierende Rückstand wurde über 1,3 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 100° getrocknet + 5% Wasser) filtriert. Lösungsmittelgemische aus Petroläther mit 15—30% Benzol eluierten 46 mg kristallisierende Substanz, die nach dem zweimaligen Umlösen aus Äther-Petroläther bei 109—110° schmolz. Misch-Smp. mit X ohne Depression.

Einwirkung von wässriger Lauge auf Athamantin. 400 mg Substanz in 5 ml gereinigtem Dioxan wurden mit 8 ml 5-proz. wässriger Natronlauge bis zur Lösung verrührt. Nach 20 Std. Stehen bei 20° brachte man auf schwach kongosaure Reaktion. Nach längerem Stehen bei tiefer Temperatur wurde abgesaugt (204 mg) und das Rohprodukt in acetonischer Lösung mit Norit behandelt und mehrmals aus Aceton-Wasser und Aceton-Äther umgefällt. Bei diesem amorphen, optisch inaktiven Produkt handelt es sich sehr wahrscheinlich um die Verbindung XV.

$C_{28}H_{22}O_7$ (470,46) Ber. C 71,48 H 4,71% Gef. C 72,35 H 4,62%

UV.-Spektrum: max: 254 (4,67), 302 (4,33); min: 233 (4,37), 279 (4,12).

Kat. Hydrierung von Athamantin. a) 18,80 mg Athamantin in 5 ml Eisessig nahmen bei 20° und 715 mm Wasserstoffdruck mit 19,3 mg Palladiumoxyd innerhalb 275 Min. 2,292 ml Wasserstoff auf, d. h. 2,07 Mol. Die Hydrierung ging danach nur sehr langsam weiter; die ersten $1\frac{1}{2}$ Mol. wurden innerhalb 70 Min. aufgenommen.

b) 200 mg Athamantin in 6 ml Eisessig nahmen mit 170 mg Palladiumoxyd innerhalb 18 Std. 1,9 Mol. Wasserstoff auf. Nach der Drehung dieser Lösung besass das Hydrierungsprodukt ein $[\alpha]_D^{15} = +37,5^\circ$ (Eisessig). Nun wurde bei 40° im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 5 ml 5-proz. Kalilauge $3\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Ansäuern wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt mit Kochsalzlösung gewaschen und abdestilliert. Den Rückstand hat man bei 160—180° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert und das ölige Destillat aus Äther-Petroläther umgelöst. Ausbeute 70 mg. Smp. der farblosen Nadeln nach zwei weiteren Umkristallisationen: 112—113°. Es handelt sich um die Verbindung XI.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248,27) Ber. C 67,73 H 6,50 aktiv H 0,406%

Gef. „ 68,13 „ 6,56 „ „ 0,406%

Drehungsvermögen in Methanol ($c = 0,6504$); $[\alpha]_{589}^{19} = +86,7^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = +106,2^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} = +129,1^\circ \pm 6^\circ$.

Drehungsvermögen in Chloroform ($c = 0,620$): $[\alpha]_{589}^{19} = +66,5^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} = +82,2^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{436}^{21} = +100,6^\circ \pm 6^\circ$.

UV.-Spektrum: max: 280 (3,30), 289 (3,32); min: 261 (2,88), 285 (3,31).

Das Acetylderivat von XI wurde durch $4\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen von 13,0 mg XI, 50 mg wasserfreiem Natriumacetat und 2 ml Essigsäureanhydrid bereitet. Nach der üblichen Anarbeitung wurde das ölige Produkt zweimal bei 150° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert. $[\alpha]_D^{20} = +58,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,729$; Chloroform).

$C_{16}H_{18}O_5$ (290,31) Ber. C 66,19 H 6,25% Gef. C 66,01 H 6,22%

17 mg des Hydrierungsproduktes XI in 3 ml Wasser hat man unter Durchleiten von Stickstoff mit 0,5 ml eines Gemisches aus 6 g Kaliumdichromat, 8 g Schwefelsäure und 27 ml Wasser so zum Sieden erhitzt, dass langsam Wasser abdestillierte. In der mit verdünnter p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung beschickten Vorlage schied sich nach einiger Zeit ein Hydrazon aus, das nach Hochvakuumsublimation (5 mg) und Umlösen aus verdünntem Alkohol und Äther-Petroläther bei 146–148° schmolz, Misch.-Smp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Acetons ebenso.

Reduktion von Athamantin mittels Lithiumaluminiumhydrid. Zu einer mittels eines Vibromischers kräftig gerührten Aufschlämmung von 2,5 g LiAlH_4 in 200 ml absolutem Äther liess man bei 20° während 2–3 Std. eine Lösung von 5 g trockenem Athamantin in 50 ml Äther zutropfen. Man rührte noch 4 Std., liess über Nacht stehen und zerstörte überschüssiges Hydrid unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von Essigester-Äther. Anschliessend neutralisierte man mit kalter 1-n. Salzsäure, zog mit Methylenchlorid aus, trocknete das Lösungsmittel über festem Natriumhydrogencarbonat und dampfte im Vakuum ab. Den in wenig Methanol gelösten Rückstand liess man mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanlösung 12 Std. stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung kochte man den Rückstand wiederholt mit Pentan aus und chromatographierte die unlösliche Hauptmenge an 100 g Aluminiumoxyd (Merck, mit 10% Wasser). Mit 400 ml Benzol wurden nur wenig Öle eluiert. Mit 1200 ml Benzol-Methylenchlorid 20:1 und 10:1 kam ein Produkt, das aus Äther teilweise kristallisierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther schmolzen die farblosen Kristalle bei 95–96°. $[\alpha]_D^{21} = +57,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,714$; Chloroform).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Ber. C 68,16 H 7,63 OCH_3 11,72 1 $\text{CH}_3(\text{C})$ 5,69%
(264,31) Gef. „ 68,08 „ 7,84 „ 12,03 „ 2,74%

UV.-Spektrum: max: 217 (4,39), 261 (4,17); min: 238 (3,81).

Es handelt sich um die Verbindung XVI.

Die Hauptmenge der Substanz wurde erst mit reinem Methylenchlorid und Methylenchlorid+1% Methanol eluiert. Das Produkt, welches bisher nicht kristallin erhalten werden konnte, hat man öfters mit Petroläther ausgekocht und aus Methylenchlorid-Äther und Methanol-Petroläther umgefällt. Das im Hochvakuum getrocknete Produkt gab folgende Analyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (282,33) Ber. C 63,79 H 7,85 OCH_3 10,98%
Gef. „ 64,16 „ 7,60 „ 9,47%
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280,31) Ber. C 64,27 H 7,19 OCH_3 11,07%

$[\alpha]_D^{17} = +59^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,00$; Methanol). UV.-Spektrum: max: 260 (3,8); min: 244 (3,63). Es handelt sich um nicht völlig reines XVII.

Die Drehung einer 0,8-proz. Lösung des Stoffes in 2-n. absolut methanolischer Salzsäure fiel beim Erwärmen auf 60° innerhalb von 4 Std. auf 0°. Unter denselben Bedingungen blieb Visaminol unverändert.

In 1-n. Natriummethylatlösung zeigte der Stoff ein $[\alpha]_D^{16} = +84,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,77$). Die Drehung erfuhr innerhalb von 2 Tagen keine Veränderung.

Weitere Versuche mit Athamantin. Der Naturstoff zeigt die folgenden spez. Drehungen: in Methanol ($c = 0,5575$): $[\alpha]_{589}^{21} = +102,3^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} = +129,0^\circ \pm 2^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} = +161,4^\circ \pm 6^\circ$; in Chloroform ($c = 1,024$): $[\alpha]_{589}^{21} = +60,0^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{21} = +73,9^\circ \pm 1^\circ$; $[\alpha]_{436}^{21} = +86,3^\circ \pm 3^\circ$.

Bei Zimmertemperatur blieb die Drehung in Eisessig ($[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 1^\circ$; $c = 1,145$) über Tage bestehen. Die Drehung einer Lösung von Athamantin ($c = 0,465$) in ca. 1-n. absolut-methanolischer p-Toluolsulfonsäure zeigte bei $20^\circ \pm 2^\circ$ die folgenden Veränderungen:

Zeit . .	1 Std.	17 Std.	41 Std.	89 Std.	48 Tage
α_D . .	$+0,51^\circ$	$+0,66^\circ$	$+0,64^\circ$	$+0,56^\circ$	$+0,04^\circ$

Die Lösung enthielt dann, wie aus der UV.-Absorption nach Abtrennung der Tosylsäure hervorging, ein Gemisch aus Oroselon (III) und einer Substanz mit dem Spektrum von VI. Ein präparativer Ansatz wurde nach ca. 17 Std. aufgearbeitet; man konnte aber neben Ölen und Isovaleriansäure-methylester nur wenig Oroselon und C (VI) isolieren.

Eine auf 50,0° erwärmte Lösung von Athamantin ($c = 1,973 \cdot 10^{-2}$ -m.) in 1-n. methanolischer Salzsäure racemisierte wie folgt. In der teilweise und vollständig racemisierten Lösung liess sich Oroselon (III) spektroskopisch nachweisen; die Substanz wurde auch isoliert und durch Smp. und Misch-Smp. identifiziert.

Zeit in Min. .	0	13	30	70	120	150	230
$\alpha_D^{23-24^\circ}$	+1,107	+1,062	+0,980	+0,799	+0,625	+0,553	+0,394
% Athamantin	100	95,9	88,5	72,2	56,5	50,0	35,6

$$k = 8,0 \times 10^{-5} \text{ sec.}^{-1}$$

Auch Oroselon selbst wird unter diesen Umständen teilweise verändert.

Eine Lösung von Athamantin ($c = 0,6834$) in 1-n. Natriummethylatlösung wurde innerhalb 2 Tagen bei 20° vollständig optisch inaktiv. 19,70 mg Athamantin und 0,1 ml einer Lösung von 4,5 g Natriumhydrogencarbonat in 22 ml Wasser wurden mit Methanol auf 2,99 ml aufgefüllt ($c = 0,659$). Nach 60 Tagen bei 20° stieg die Drehung von +0,79° auf +0,91°. Diese Lösung enthielt, wie aus ihrer UV.-Absorption hervorging, ein Gemisch aus 66% einer Substanz mit dem Spektrum des Athamantins (vermutlich teilweise aus dem dem Athamantin zugrunde liegenden Alkohol bestehend) und aus 44% einer Substanz mit der UV.-Absorption von C (VI).

Isolierung des Oroselols (XVIII). 4,5 g eines Ätherextraktes der Wurzeln von *Athamanta oroselinum* hat man an der 50fachen Menge Zinkcarbonat (*Merck, p.a.*)-Hyflo 3:1-Gemisch chromatographiert. Mit Pentan sowie Pentan-Benzol 3:1-Gemischen wurden zunächst Öle, dann wenig Oroselon, das durch Analyse und die Mischprobe identifiziert wurde, und schliesslich die Hauptmenge des Athamantins eluiert. Mit Pentan-Benzol-Äther-Gemischen folgten dann teilweise kristallisierende Fraktionen, die das Oroselol enthielten. Der reine Naturstoff schmolz nach dem wiederholten Umlösen aus Äther (Methylenchlorid) und Hochvakuumdestillation bei 156—157°.

$C_{14}H_{20}O_4$ (244,24) Ber. C 68,84 H 4,95% Gef. C 68,76; 68,78 H 5,01; 5,25%

Kein Methoxyl; der Stoff ist optisch inaktiv; keine Eisen(III)chlorid- und Gibbsche Reaktion.

UV.-Spektrum: max: 251 (4,44), 301 (4,04); min: 230 (4,00), 272 (3,64).

Bei der Chromsäureoxydation (siehe Seite 775) entstand Aceton, das als p-Nitrophenylhydrazon durch Smp. und Misch-Smp. identifiziert wurde.

40 mg Oroselol hat man mit 1 ml Methanol und 0,5 ml konz. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdünnen mit Wasser hat man die ausgeschiedenen Flocken abgesaugt und durch Hochvakuumdestillation und Umlösen aus Äther und aus Alkohol gereinigt. Smp. 177—178°, Misch-Smp. mit authentischem Oroselon ohne Erniedrigung. Auch die IR.-Spektren beider Substanzen waren identisch. Oroselon entstand auch, als man Oroselol mit Essigsäureanhydrid-Natriumacetat 2,5 Std. unter Rückfluss erhitzte.

10 mg Oroselol in 3 ml 0,9-n. absolut-methanolischer Salzsäure liess man 24 Std. bei 20° stehen. Anschliessend goss man in überschüssige wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung, schüttelte mit Methylenchlorid-Petroläther aus und destillierte den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand bei 140—150° (Badtemperatur) im Hochvakuum. Das Rohprodukt (Smp. 107—110°) hat man in Benzol über wenig Zinkcarbonat-Hyflo filtriert und das eingedampfte Filtrat aus Pentan (Äther) umgelöst. Smp. der farblosen Nadeln 114—115°, Misch-Smp. mit dem Furocumarin C (VI) ebenso.

trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester (XXI). 800 mg Umbelliferon-methyläther wurden mit 40 cm³ 1-n. Natriummethylatlösung 3½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Sättigen mit Kohlendioxyd, Zugeben von Wasser und weiterem Einleiten von CO₂ wurde bei 30° im Vakuum eingengt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge hat man mit eiskalter 0,5-proz. Kalilauge ausgezogen, diese sofort angesäuert und nach längerem Stehen abgesaugt (540 mg, 57%). Smp. nach öfterem Umlösen aus Benzol-Petroläther: 144,5–145°. Löst sich in Lauge mit gelber Farbe. *Gibbs*-Test: blau-grün. Beim kurzen Destillieren unter Normaldruck entstand kein Umbelliferon-methyläther.

C₁₁H₁₂O₄ (208,21) Ber. C 63,45 H 5,81% Gef. C 63,43 H 5,88%

Bei der Verseifung mit 5-proz. wässriger Lauge erhielt man die nach Kristallisation aus Wasser bei 195–198° unter Aufschäumen schmelzende trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure³⁴).

β-Methoxy-β-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (XX: R = H). 500 mg Umbelliferon-methyläther liess man mit 17 ml 1-Natriummethylatlösung 20–24 Std. bei etwa 4–6° stehen. Dann wurde mit Kohlendioxyd gesättigt und unter weiterem kräftigem Einleiten von CO₂ mit Wasser versetzt. Anschliessend hat man bei 20–30° im Vakuum eingengt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung erschöpfend mit 0,5-proz. Kalilauge ausgezogen. Nach dem Ansäuern wurden die Laugeauszüge mit Äther extrahiert und das schliesslich erhaltene Rohprodukt aus Äther-Petroläther und Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 83,5–84,5°. Ausbeute 380–400 mg. Löst sich farblos in verdünnter Lauge. *Gibbs*-Test: blau.

C₁₂H₁₆O₅ (240,25) Ber. C 59,99 H 6,71 OCH₃ 38,75%
Gef. „ 59,91 „ 6,85 „ 39,00%

Eine Probe der Substanz wurde bei 160° (Luftbad)/14 mm destilliert. Das Destillat stellte weitgehend reinen Umbelliferon-methyläther dar. Smp. und Misch-Smp. 115–118°.

60 mg Substanz wurden mit 0,3 ml Eisessig 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum und der üblichen Aufarbeitung erhielt man 2,2 mg rohen Umbelliferon-methyläther und 50 mg phenolisches Produkt, das nach Filtration der ätherischen Lösung über wenig neutralem Aluminiumoxyd und Umlösen bei 145–145,5° schmolz, Misch-Smp mit trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester ohne Erniedrigung.

β-Methoxy-β-(2,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure-methylester (XX: R = CH₃). 200 mg XX (R = H) wurden in üblicher Weise mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in Aceton 10 Std. bei 60–65° methyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 178 mg krist. Neutralprodukt. Smp. nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 52,5–55°. Das UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol) ist demjenigen von XX (R = H) sehr ähnlich. λ_{max} 228 mμ (lg ε = 3,94), 276 mμ (lg ε = 3,47); λ_{min} 249 mμ (lg ε = 2,54).

C₁₃H₁₈O₅ Ber. C 61,40 H 7,14 OCH₃ 48,82%
(254,28) Gef. „ 61,57 „ 7,07 „ 44,0%

Die Substanz liess sich bei 180–200° (Luftbad)/14 mm unzersetzt destillieren.

65 mg XX (R = CH₃) wurden mit 3 ml 1-n. Natriummethylatlösung 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (Smp. 83,5–85°) bei 120°/0,03 mm destilliert und mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 86,5–87°. Es handelt sich um den bekannten trans-2,4-Dimethoxy-zimtsäure-methylester (Smp. 87°)³⁵).

³⁴) W. Gruber, Mh. Chem. **75**, 14 (1944), findet den Smp. 174–177° (Aufschäumen; Vakuumröhrchen).

³⁵) F. Tiemann & W. Will, Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, 2072 (1882).

Einwirkung von heisser Natriummethylatlösung auf Umbelliferon-methyläther (XIX), trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester (XXI:R = H) und β -Methoxy- β -(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (XX:R = H). a) 100 mg Umbelliferon-methyläther wurden mit 5 ml 1-n. Natriummethylatlösung unter Wasserausschluss 3 Std. auf $85^{\circ} \pm 2^{\circ}$ erhitzt. Anschliessend hat man unter Kühlung mit Eisessig neutralisiert, bei 20° im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde zuerst mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt (Auszug A). Nach dem Ansäuern erhielt man daraus 18,9 mg Umbelliferon-methyläther (Smp. und Misch-Smp. 117—118 $^{\circ}$). Die ursprüngliche Ätherlösung hat man mit eiskalter 0,5-proz. Kalilauge erschöpfend ausgezogen und die Langeauszüge (B) sofort mit Kohlendioxyd übersättigt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 70,3 mg trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester (Smp. und Misch-Smp. 144,3—145,3 $^{\circ}$). Die ursprüngliche Ätherlösung (Fraktion C) hinterliess nach dem Eindampfen 14,2 mg Umbelliferon-methyläther (Smp. und Misch-Smp. 117 bis 119 $^{\circ}$).

b) 100 mg trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester wurden wie unter a) umgesetzt. Aus dem Auszug A erhielt man 4,2 mg, aus C 7,0 mg Umbelliferon-methyläther und aus B 90,6 mg unverändertes Ausgangsmaterial.

c) 100 mg β -Methoxy- β -(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester lieferten im Auszug A 19,5 mg, im Auszug C 3,2 mg Umbelliferon-methyläther und aus B 46 mg trans-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester.

Zusammenfassung.

1. Das Cumarin Athamantin wurde der Einwirkung von Alkalien und Lithiumaluminiumhydrid unterworfen; die hierbei auftretenden Reaktionsprodukte wurden in ihrer Struktur bestimmt. Die erhaltenen Resultate führten zur Formel I für den Naturstoff.

2. Aus den Wurzeln von *Athamanta oreoselinum* L. wurden neben Athamantin in kleiner Menge Oroselon (III) und als neues Cumarin das Oroselol (XVIII) isoliert.

3. Es wird die gegenseitige Umwandlung von Cumarinen in Cumarinsäureester diskutiert.

4. Anhangsweise werden Angaben über die pharmakologische Wirksamkeit des Athamantins gemacht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.