

in Chloroform, Azeton, Benzol leicht, in Wasser, Äther und Petroläther unlöslich. Fehlingsche Lösung wird bei langem Erwärmen reduziert.

$C_{36}H_{48}N_2O_{21}$ (844.4). Ber.: C 51.16%. H 5.73%. N 3.32%. CH_3CO 40.7%.
Gef.: C 51.3 %. H 5.74%. N 3.23%. CH_3CO 40.0%.

$[\alpha]_D^{28} = -32.5^\circ$ (Chloroform).

Entazetylierung: 0,553 g Substanz wurden in 300 ccm abs. Methanol gelöst, mit 2 ccm Natriummethylatlösung (0,002 g Natrium enthaltend) versetzt und vom Wasserbad abdestilliert. Im Destillat findet sich Essigsäuremethylester. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit CO_2 gesättigt, filtriert, auf dem Wasserbade eingedunstet und im Exsikkator getrocknet. Man erhielt 0,30 g festen, pulverisierbaren Rückstand, der aber nicht kristallisiert werden konnte. Die entazetylierte Verbindung reduziert Fehlingsche Lösung bei langem Kochen. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das Azetylglucosid vom Schmp. 174° zurückgewonnen.

Es wurde versucht, sowohl das azetylierte, als auch das entazetylierte Glucosid mit verdünnter Säure zu spalten. Es gelang dabei nicht, Veronal in Substanz zu isolieren, sondern es konnte lediglich mit Kobaltnitrat und Piperidin eine positive Veronalreaktion erhalten werden.

1050. K. W. Merz und W. Hagemann:

Über einige Benzylderivate des 6,7-Dioxykumarins und die Synthese des Aeskulins.

(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Königsberg, Pr.,
Direktor Prof. Dr. Dr. Merz.)

Eingegangen am 3. Januar 1944.

Vor etwa zwanzig Jahren glaubten Glaser und Kraus¹⁾ 2), das in der Rinde der Roßkastanie vorkommende Glykosid Aeskulin synthetisch hergestellt zu haben. Das durch Kuppelung von Azetobromglukose mit Aeskuletin (I) erhaltene Produkt zeigte jedoch keine Fluoreszenz, woraus der erste Autor unter anderem die Folgerung zog, daß sehr reines Aeskulin überhaupt nicht fluoresziere. Angeblich sollten die Fluoreszenzerscheinungen auf Verunreinigungen beruhen, die dem natürlichen Glykosid hartnäckig anhafteten und daher nicht restlos zu entfernen wären. Merz³⁾ konnte jedoch nachweisen, daß bei Einführung des Glukoserestes in das Aeskuletin mittels Azetobromglukose ausschließlich Cichoriin gebildet wird. Diese dem Aeskulin isomere Verbindung zeigt überhaupt keine Fluoreszenz.

Die irr tümlichen Auffassungen von Glaser und Kraus finden ihre Erklärung in der nur durch Isomerie verschiedenen Struktur des Cichoriins (II)

1) Biochem. Z. 138, 183 (1923).

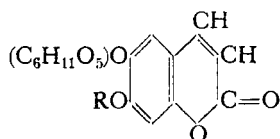
2) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 266, 573 (1928).

3) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 270, 476 (1932).

Als Ausgangsprodukt für die Darstellung des Aeskulins wurde Aeskuletin (I) benutzt, dessen Konstitution durch Synthese⁴⁾ bewiesen ist.

Da eine direkte Kondensation von Aeztobromglukose mit der in Stellung 6 des Aeskuletins stehenden Hydroxylgruppe aus den dargelegten Gründen⁵⁾ nicht möglich ist, solange das in o-Stellung befindliche Hydroxyl frei ist, war also die Möglichkeit der Synthese des Aeskulins dann gegeben, wenn es gelang, einen Substituenten zu finden, der die folgenden Bedingungen erfüllte: er mußte leicht abspaltbar sein und somit wieder zur Freilegung der Hydroxylgruppe führen. Dabei durfte eine Abtrennung des Zuckerrestes nach der Glukosidierung des in Stellung 6 befindlichen Hydroxyls nicht eintreten. Schließlich durften bei dem Abspaltungsprozeß keinerlei Einwirkungen und Veränderungen an anderen Stellen des Moleküls, z. B. am Laktoring, eintreten.

Der glukosidische Charakter der zunächst aufzubauenenden Zwischenprodukte von der allgemeinen Formel (VII) — R sei irgend ein Radikal —



VII

schloß eine Abspaltung von R in sauerem Medium von vornherein aus.

Wie Pfeiffer, Loewe und Haak^{5) 6)} gezeigt haben, läßt sich eine Entmethylierung z. B. in absolut benzolischem Medium mit Hilfe von Aluminiumbromid durchführen. Böhm⁷⁾ hat mit dieser Methode ein bis dahin nicht synthetisiertes Oxykumarin aus dem entsprechenden Methyläther dargestellt.

Um diese Methode, die in zahlreichen Fällen zum Ziel geführt hat, näher kennenzulernen, wurden einige Modellversuche durchgeführt. Hierbei sollte insbesondere ermittelt werden, ob diese Methode auch für Glykoside Anwendung finden kann, wie sich eine evtl. Aufarbeitung der gewonnenen Produkte zu gestalten hat und vor allem inwieweit das Aluminiumbromid auf den Zuckerrest einwirkt.

Sämtliche in dieser Richtung angestellte Versuche schlugen jedoch fehl.

So wurde bei der Entmethylierung von Guajakol nach diesem Verfahren ein schwärzliches, harziges Produkt erhalten, aus dem sich Brenzkatechin, das bei der Entmethylierung hätte entstehen müssen, nicht mehr isolieren ließ.

Beim Zusammenbringen von β -Phenylglukotetrazetat mit Aluminiumbromid in absolutem thiophenfreiem Benzol konnte die Bildung einer zunächst gallertartigen Masse beobachtet werden, die beim Erwärmen allmählich von rosa in ziegelrot und endlich in einen dunkelrot gefärbten Niederschlag überging. Wurde das Erwärmen nur kurze Zeit (10 Min. bis $\frac{1}{2}$ Stunde) durchgeführt,

⁴⁾ L. Gattermann und M. Köbner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 287 (1899).

⁵⁾ J. prakt. Chem. 147 (II), 293 (1937).

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 460, 156 (1928).

⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 2130 (1939).

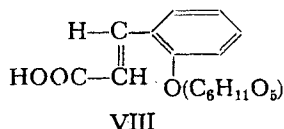
so konnte aus dem tiefroten Anlagerungsprodukt unverändertes β -Phenylglukotetrazetat zurückgewonnen werden. Die Ausbeute an Ausgangsprodukt nahm hierbei von etwa 90% der angewandten Menge mit zunehmender Erhitzungsdauer laufend ab. Bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbade am Rückfluß über ein bis zwei Stunden verfärbte sich der Niederschlag zu einer schwarzbraunen Masse, aus der sich überhaupt kein Ausgangsprodukt mehr isolieren ließ. Dasselbe war der Fall, wenn nicht azetyliertes β -Phenylglukosid verwendet wurde.

Es schien jedoch möglich, das erstrebte Ziel auf einem anderen Wege zu erreichen.

Im Jahre 1921 beobachteten nämlich R. Rosenmund, Fr. Zetsche und F. Heise⁸⁾ bei der Hydrierung von Benzoesäure-benzylester eine Spaltung des Esters unter Zurückbildung der Benzoesäure. Merck⁹⁾ gelang einige Jahre später die Abspaltung von Benzylresten aus Benzyläthern von Phenolen und Alkoholen.

Die Abtrennung von Benzylresten aus benzylierten Zuckern unter Zuhilfenahme von Edelmetallkatalysatoren wurde erstmalig von K. Freudenberg, W. Dürr und H. v. Hochstetter¹⁰⁾, ferner von K. Freudenberg, Toepffer und C. Andersen¹¹⁾ durchgeführt, wobei Platin als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel zur Anwendung gelangten. Später verwendeten Freudenberg und Mitarbeiter¹²⁾ für diesen Zweck Palladium in methylalkoholischer Lösung. Fast zur gleichen Zeit konnten C. Schöpf und Mitarbeiter¹³⁾ in einigen Arbeiten über substituierte Isochinolinderivate und Phenylessigsäuren darlegen, daß auch phenolische, mit dem Benzylrest ($-\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$) verätherte Hydroxyle in methylalkoholischem Medium wieder freigelegt werden können. Das Abhydrieren der Benzylgruppe erfolgt hier mit einem bestimmten Palladiumkatalysator.

Ferner konnte nachgewiesen werden, daß bei Anwendung eines Palladium-Bariumsulfat-Katalysators z. B. Glukosido-o-kumarsäure (VIII)



in die β -d-Glukosido-hydro-o-kumarsäure¹⁴⁾ übergeführt werden kann, ohne daß bei dem Hydrierungsprozeß eine Abspaltung des Glukoserestes stattfand.

In einer weiteren Arbeit über die Hydrierung von natürlichem Kuminen¹⁵⁾ mittels Palladium wurde gezeigt, daß zunächst einmal die in den

⁸⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54 (II), 2038 (1921).

⁹⁾ DRP. 407 487 (1924) und 427 926 (1925).

¹⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1735 (1928).

¹¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1754 (1928).

¹²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 621 (1940).

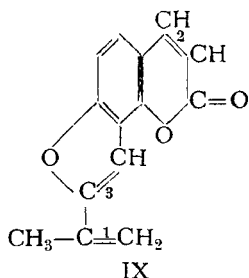
¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. 544, 1 u. 30 (1940).

¹⁴⁾ H. Lutzmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 637 (1940).

¹⁵⁾ E. Späth, N. Platzer und H. Schmid, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 709 (1940).

Seitenketten befindlichen Doppelbindungen abgesättigt werden. Eine Hydrierung der im Laktoring befindlichen Doppelbindung fand erst viel später statt, während die Doppelbindungen des Benzolkerns, wie zu erwarten war, überhaupt nicht beeinflusst wurden.

Im Oroselon (IX)

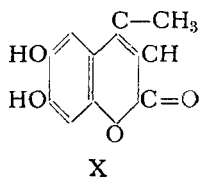


zum Beispiel werden die Doppelbindungen in der Reihenfolge der Numerierung abgesättigt. Andererseits ist aber auch die vollständige Reduktion von Kumarin¹⁶⁾ zum Hydrokumarin mit Palladium-Bariumsulfat gelungen, wozu allerdings sehr langes Schütteln mit Wasserstoff erforderlich war.

Endlich sei noch eine amerikanische Arbeit¹⁷⁾ erwähnt, nach der Palladium als Katalysator bei der Abspaltung von Benzylresten von Glukosiden spezifisch wirksam ist, während andere Radikale wie Phenyl-, Phenyläthyl- u. a. hierbei an der Glukose festhaften und auch dann nicht abgespalten werden, wenn der Benzolring bereits perhydriert ist.

Bisher wurden Spaltungen von Benzylverbindungen an solchen Substanzen durchgeführt, bei denen der Benzylrest sowohl mit einer glukosidischen als auch mit einer gewöhnlichen Hydroxylgruppe des Zuckers oder mit einem phenolischen Hydroxyl veräthert war, jedoch noch nicht an einer Verbindung vom Typus (VII), in der für $R = -CH_2 \cdot C_6H_5$ zu setzen ist. Gelang bei einem derartigen Äther die Abspaltung des Benzylrestes ohne gleichzeitige Eliminierung des Glukoserestes, so war Aussicht vorhanden, diese Methode mit Erfolg für eine Synthese des Aeskulins anwenden zu können.

Um dieses zu ermitteln, wurden zunächst eine Reihe von Versuchen an dem leicht zugänglichen 4-Methyl-6,7-dioxykumarin (X)¹⁸⁾ ¹⁹⁾ ²⁰⁾ durchgeführt.



¹⁶⁾ C. Paal und H. Schiedewitz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 775 (1930).

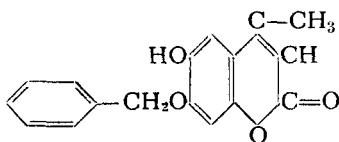
¹⁷⁾ N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. 56, II, 1633 (1934).

¹⁸⁾ Beilstein XVII, 104, System Nr. 2532.

¹⁹⁾ Organic Syntheses, Collect. Vol. I, 352 (1932).

²⁰⁾ H. Pechmann und E. v. Krafft, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 423 (1901).

4-Methyläskuletin wurde mit Benzylchlorid unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol¹³⁾ benzyliert. Dabei erhält man neben dem Dibenzyläther einen einzigen Monobenzyläther vom Schmp. 203° (XI)



XI

Auf die Feststellung, ob es sich bei ihm um die Substanz (XI) oder den isomeren 6-Mono-benzyläther handelt, konnte auf Grund immer wieder gemachter Beobachtungen über die bevorzugte Reaktionsfähigkeit des Hydroxyls in Stellung 7 verzichtet werden. Für die angenommene Konstitution sprach auch das Ausbleiben der Eisenchloridreaktion, die ja beim analog gebauten Cichoriin³⁾ ebenfalls nicht eintritt, während Aeskulin dabei Grünfärbung ergibt. Auch Schöpf¹³⁾ konnte bei zwei isomeren Monobenzyläthern die gleiche Beobachtung machen. Als letztes Argument für die Richtigkeit dieser Annahme kann schließlich angeführt werden, daß der Aufbau von synthetischem Aeskulin aus dem analog (XI) gebauten 7-Mono-benzyläther des Aeskuletins gelungen ist. Wäre der 6-Mono-benzyläther des Aeskuletins oder eine Mischung beider möglichen Isomeren entstanden, so hätte als Endprodukt nicht Aeskulin, sondern Cichoriin bzw. eine Mischung dieser beiden Glukoside resultieren müssen.

Der Monobenzyläther (XI) (Schmp. 203°) nimmt in absolut methanolischer Lösung bei Gegenwart eines geeigneten Palladium-Bariumsulfat-Katalysators rasch Wasserstoff auf. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator gibt das Filtrat eine intensiv dunkelgrüne Eisenchloridreaktion und hinterläßt das 4-Methyläskuletin (X) (Schmp. 272°). Die hydrierende Abspaltung des Benzylrestes war also im Modellversuch möglich.

Es galt nun noch festzustellen, ob und inwieweit ein zur Benzylgruppe in o-Stellung befindlicher Glukoserest durch den Hydrierungsprozeß beeinflußt wird.

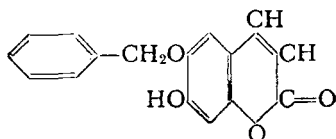
Daher wurde der 4-Methyläskuletin-monobenzyläther (Fp. = 203°) nach dem früher³⁾ angewendeten Verfahren mit Azetobromglukose gekuppelt und das erhaltene Glukotetrazetat (Schmp. 190 bis 192°) ebenfalls hydriert. Die dabei isolierte Substanz zeigte den Schmp. 220°, gab eine stark grüne Eisenchloridreaktion und reduzierte erst nach längerem Kochen Fehlingsche Lösung in geringem Maße. Nach kurzer Hydrolyse mit heißer Salzsäure, Neutralisation mit Natronlauge und Zugabe von Fehlingscher Lösung trat jedoch augenblickliche Reduktion auf.

Auf eine quantitative Feststellung und eingehendere Untersuchung der zuletzt aufgebauten Substanzen konnte verzichtet werden. Mit der Veränderung des Schmelzpunktes und dem Vorhandensein eines Glukoserestes in diesen Substanzen war hinreichend bewiesen, daß sich der Benzylrest ohne wesentliche Einwirkung auf die benachbarte Zuckergruppe durch Hydrieren abspalten läßt.

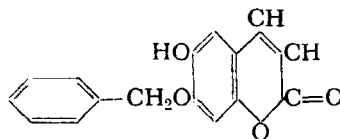
Nach diesen Ergebnissen wurden die Versuche am 4-Methyläskuletin abgebrochen und zum Aeskuletin (I) selbst übergegangen. Es wurde gleichfalls mit Benzylchlorid in karbonatalkalischer Methanollösung veräthert.

Bei dieser Umsetzung können, entsprechend der Struktur von (I), drei neue Verbindungen entstehen:

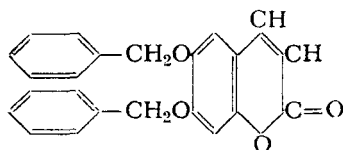
1. der 0⁶-Monobenzyläther des Aeskuletins (XII),
2. der 0⁷-Monobenzyläther des Aeskuletins (XIII),
3. der 6,7-Dibenzyläther des Aeskuletins (XIV).



XII



XIII



XIV

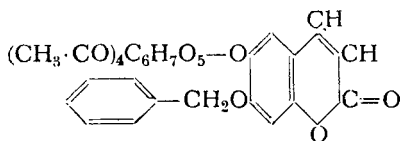
Die für eine Synthese des Aeskulins als Ausgangsmaterial allein in Frage kommende Verbindung XIII entsteht neben dem Dibenzyläther XIV fast ausschließlich.

Da das erhaltene alkalilösliche Monobenzylderivat, das keine Eisenchloridreaktion gibt, bei allen Versuchen auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln immer denselben Schmp. 189 bis 189,5° (in der vorläufigen Mitteilung irrtümlicherweise mit 195 bis 196° angegeben) zeigt und die Weiterverarbeitung zum Aeskulin führt, kann auf die Einheitlichkeit der Substanz geschlossen werden. Das bedeutet aber, daß der theoretisch mögliche 0⁶-Monobenzyläther (XII) bei diesem Verfahren nicht gebildet wird.

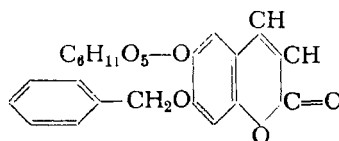
Der bei dieser partiellen Benzylierung umgesetzten Menge entspricht stets ein nicht in Reaktion getretener Anteil des Ausgangsmaterials.

Der Dibenzyläther XIV sieht im Gegensatz zu dem gelblich gefärbten Monobenzyläther rein weiß aus; er schmilzt bei 161,5° und ist in Alkalien in der Kälte und bei schwachem Erwärmen unlöslich.

Bei der Einführung des Glukoseresites in ätzalkalischer, wässriger Azetonlösung mit Azetobromglukose in das freie Hydroxyl des 0⁷-Monobenzyläthers entsteht eine Substanz, deren Analysendaten mit den für das 0⁶-Glukotetrazetat des 6-Oxy-7-benzoylkumarins (XV) berechneten Werten übereinstimmen. Dieses schmilzt bei 156,5° und liefert bei der Entazetylierung in mit Ammoniak gesättigtem Methanol den Aeskulinbenzyläther (XVI).



XV



XVI

Diese Verbindung ist in warmem Methanol, Aethanol und Wasser löslich und läßt sich hieraus umkristallisieren. Beim Trocknen im Vakuumexsikkator resultiert eine Substanz, die 1 Mol Kristallwasser enthält. Dieses wird selbst bei mehrstündigem Erhitzen auf 140 bis 150° und gleichzeitigem Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei 13 mm nur teilweise abgegeben. Der Schmelzpunkt von (XVI) liegt bei 177.5°; unter der Analysenlampe zeigt diese Verbindung eine geringe Fluoreszenz.

Hydriert man das zuletzt beschriebene Produkt (XVI) mit einem geeigneten Palladiumkatalysator in methanolischem Medium, so wird der Benzylrest abgespalten, und man erhält eine Substanz (III), die die Eigenschaften des natürlichen Aeskulins aufweist.

Die Darstellung und die Ausbeute an synthetischem Aeskulin hängen wesentlich von der Güte des verwendeten Palladiumkatalysators ab. Bei unzureichend hergestelltem Katalysator verläuft der Hydrierungsvorgang nur unvollständig, so daß bei der Aufarbeitung der Lösung eine Mischung von nicht umgesetztem (XVI) und synthetischem Aeskulin vorhanden ist. Bei einwandfreiem Arbeiten jedoch ist der Hydrierungsprozeß nach etwa 8 bis 15 Minuten als beendet zu bezeichnen. Zur Anwendung gelangte hierbei ein nach der Vorschrift von E. Schmidt²¹⁾ hergestellter 2,5%iger Palladium-Bariumsulfat-Katalysator. Er wurde aus sehr reinem Palladium-Schwarz²²⁾, erhalten durch mehrfaches Umfällen und Reinigen über das Palladosamminchlorid, und frisch gefällttem Bariumsulfat hergestellt.

Die unter Benutzung eines solchen Katalysators erhaltene Methanollösung ist von schwach gelblicher Farbe und ausgezeichnet durch ihre auffallende Fluoreszenz; ihr pH liegt zwischen 4 und 5. Dies verdient insofern Erwähnung, als bei ähnlichen Abspaltungen von Benzylresten mit Palladium(2)chloridlösungen oder Palladium(2)oxyd wesentlich sauerere Lösungen erhalten wurden und erst durch besondere Manipulationen¹³⁾ ein pH von 3,5 bis 4 erreicht werden konnte.

Nach Richtmyer¹⁷⁾ gelingen derartige reduktive Abspaltungen am besten in Gegenwart einer Spur Salzsäure, während sie in neutralem Medium nur langsam verlaufen sollen und bei schwach alkalischer Reaktion überhaupt nicht durchführbar seien.

Wie schon Schöpf und Mitarbeiter¹³⁾ berichtet haben, ist dagegen die gleichzeitige Loslösung von 2 Benzylresten erheblich schwieriger. Dieser Befund kann durch eigene Versuche bestätigt werden. So war es nicht möglich, von dem dargestellten Dibenzyläther des Aeskuletins (XIV) unter Benutzung des oben erwähnten Katalysators zum Aeskuletin zu gelangen.

Das synthetische 0⁶-Gluko-6,7-Dioxykumarin (III) wies alle für das natürliche Aeskulin zutreffenden Farbreaktionen auf, zeigte starke Fluoreszenz, ergab ein Pentazetylderivat vom gleichen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt und stimmte auch in seinem Drehungsvermögen mit dem natürlichen Glykosid überein.

Abschließend seien noch einmal die bekannten Identitätsreaktionen für das natürliche Aeskulin und das synthetische Produkt in nachstehender Tabelle zusammengefaßt:

²¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 409 (1919).

²²⁾ N. Zelinsky und N. Glinke, Ber. Dsch. Chem. Ges. 44, 2309 (1911).

	Natürl. Aeskulin	Synthet. Aeskulin
Schmelzpunkt	204—205°	204—206°
Opt. Drehungsvermögen	$[\alpha]_D^{18} = -78.59^\circ$	$[\alpha]_D^{18} = -78.35^\circ$
Fluoreszenz	stark	stark
Lösung in 25%ig. HNO ₃	gelb	gelb
Die wässrige Lösung färbt sich auf Zusatz von 10%ig. HNO ₃	gelb	gelb
Diese Farbe schlägt auf Zusatz von überschüssigem NH ₃ um in	blutrot	blutrot
Schmp. des Pentazetylderivats	166°	166°
Verdünte Lösung in CH ₃ OH ergibt auf Al ₂ O ₃ (Merck, stand.)	hellgelb-grünliche Ringzone	hellgelb-grünliche Ringzone

Versuchsteil.

4-Methyl-6-oxy-7-benzoxy-kumarin (XI).

In eine warm bereitete Lösung von 6,9 g 4-Methyl-6,7-dioxy-kumarin in 300 ccm über Kalziumoxyd getrocknetem und destilliertem Methanol wurden 2,5 g frisch geglühtes, fein gepulvertes Kaliumkarbonat und 5,05 g Benzylchlorid eingetragen und die Mischung 20 Stunden im Wasserbad am Rückflußkühler im Sieden gehalten. Nach Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand auf dem Wasserbade unter beständigem Umrühren vorsichtig zur vollständigen Trockene gebracht, das nicht umgesetzte Benzylchlorid wurde durch Waschen mit Äther, nicht angegriffenes 4-Methyl-6,7-dioxykumarin durch Auskochen mit Wasser entfernt, bis das Washwasser die grüne Eisenchloridreaktion des Dioxykumarins nicht mehr gab.

Aus dem Washwasser wurden 1,7 g nicht ganz reines 4-Methyl-6,7-dioxykumarin zurückerhalten.

Der vom Wasser nicht gelöste Anteil wurde mehrfach mit warmer 10%iger Sodalösung und anschließend wiederholt mit 7,5%iger Natronlauge digeriert. Dabei blieben 0,9 g farblose Substanz ungelöst.

Beim Ansäuern der alkalischen Auszüge fielen 4,1 g einer bräunlich gefärbten Substanz an, die in methanolischer Lösung über Aluminiumoxyd chromatographiert wurden.

Die nach dem Einengen des Eluats in der Kälte anfallenden feinen prismatischen, zu Büscheln angeordneten Nadeln sind in Wasser und Äther nicht, in den übrigen organischen Lösungsmitteln und in Natronlauge löslich. Ihre verdünnt alkoholische Lösung gibt keine Eisenchloridreaktion. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen sie bei 203°.

30.55 mg Subst.: 79.9 mg CO₂, 13.6 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₄. Ber.: C 72.04. H 4.98.

Gef.: C 71.80. H 5.01.

Spaltung des 4-Methyl-6-oxy-7-benzoxykumarins (XI) durch Hydrierung: 4-Methyl-6,7-dioxykumarin (X).

Eine warm bereitete Lösung von 0,2 g dieses Monobenzyläthers in 50 ccm über Kalziumoxyd destilliertem Methanol wurde mit 1 g eines 2,5%igen Palladium-Bariumsulfat-Katalysators (s. S. 4 obere Hälfte) in einer Wasserstoff-

atmosphäre bei gewöhnlichem Druck geschüttelt. In den ersten 3 bis 4 Minuten erfolgte eine sehr rasche Wasserstoffaufnahme, sie ging dann langsamer vonstatten und kam nach insgesamt 15 Minuten zum Stillstand.

Das nach dem Abfiltrieren vom Katalysator erhaltene Filtrat zeigte gelblich-braune Färbung und gab mit Eisenchlorid die für das Dioxykumarin typische dunkelgrüne Farbreaktion. Der Schmelzpunkt der nach Einengen im Vakuum auskristallisierten Substanz lag bei 272°, der Mischschmelzpunkt mit 4-Methyl-6,7-dioxykumarin zeigte keine Depression.

0⁶-Glukotetrazetat des 4-Methyl-6-oxy-7-benzoxy-kumarins.

Zu einer Lösung von 1 g Monobenzyläther vom Schmp. 203° in 20 ccm 10%iger Kalilauge wurde eine solche von 2.2 g Azetobromglukose in 10 ccm Azeton hinzugegeben. Die trübe aussehende Mischung wurde durch Zusatz von weiteren 10 ccm Azeton homogen und klar gemacht und blieb 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Beim Abdunsten des Azetons im Vakuum bei etwa 30 bis 35° zeigte sich allmählich eine geringe Kristallabscheidung. Ohne Rücksicht auf sie wurden 100 ccm Eiswasser zugegeben und so eine halb feste, graubraune Masse erhalten, die nach einigem Stehen eine festere Konsistenz annahm und auf einer Glassinternutsche abgesaugt werden konnte. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol stellt das Glukotetrazetat weiße, filzige, zu Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmp. 190 bis 192° dar. Die methanolische Lösung gibt keine Eisenchloridreaktion, reduziert jedoch nach dem Verkochen mit Säure Fehlingsche Lösung.

0⁶-Glukotetrazetat des 4-Methyl-6,7-dioxykumarins.

Eine Lösung von 0.18 g des Glukotetrazetats vom Schmp. 190 bis 192° in 50 ccm Methanol wurde unter Anwendung von 1 g 2.5%igem Palladium-Bariumsulfat²¹⁾ 22) in gleicher Weise wie zuvor beschrieben hydriert. Die nach Abfiltrieren vom Katalysator gewonnene methylalkoholische Lösung gab mit Eisenchlorid prompt die typische Farbreaktion.

Die Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 220° und reduzierte Fehlingsche Lösung erst nach längerem Kochen; nach vorheriger Behandlung mit Salzsäure trat die Reduktion jedoch sehr rasch ein.

6-Oxy-7-benzoxy-kumarin (XIII) und 6,7-Dibenzoxy-kumarin (XIV).

Eine warm bereitete Lösung von 7.12 g 6,7-Dioxykumarin in 300 ccm über Kalziumoxyd getrocknetem und destilliertem Methanol wurde mit 2.76 g feinst gepulvertem und frisch geglühtem Kaliumkarbonat und 5.55 g Benzylchlorid versetzt. Die orange bis rötlichgelbe Mischung wurde 25 Stunden in ständigem Sieden gehalten.

Das Lösungsmittel wurde zuerst im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur bis zur Abscheidung reichlicher Mengen gelber Kristalle und dann auf dem Wasserbade vorsichtig und unter beständigem Rühren bis zur vollständigen Trockene abgedunstet. Durch anschließendes Waschen mit Äther wurde noch verbliebenes Benzylchlorid und durch Behandeln mit Wasser das entstandene Kaliumchlorid und die Reste von Kaliumkarbonat entfernt. Nach dem Trocknen bei 110° im Trockenschrank hinterblieb ein Rückstand von 10.1 g.

Dieser wurde mit Chloroform im Soxhlet 7 Stunden lang extrahiert. Hierbei gingen der 7-Monobenzyläther und der nebenbei gebildete 6,7-Dibenzyläther des Aeskuletins mit gelber Farbe in Lösung.

Der in der Extraktionshülse verbliebene Rückstand hatte graubraunes bis schmutzig-gelbes Aussehen und wog 2.7 g. Eine noch ungereinigte Probe hiervon hatte den Schmp. 245 bis 250° unter Zersetzung; nach Reinigung über die Bleiverbindung und Fällen des Bleis mit Schwefelwasserstoff schmolz das aus Alkohol kristallisierte Produkt bei 265 bis 268° und gab eine grüne Eisenchloridreaktion (nicht umgesetztes Aeskuletin).

Der chloroformlösliche Anteil des Reaktionsgemisches wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels zur Entfernung noch vorhandenen Aeskuletins mehrfach mit heißem Wasser ausgezogen. Er wog dann noch 5.9 g; mit Wasser waren aus ihm 0.3 g Aeskuletin herausgelöst worden.

Dieser Rückstand wurde auf einer Glassinternutsohe mit kalter 5%iger Natronlauge durchgerührt und nach kurzer Zeit abgesaugt. Das wurde solange wiederholt, bis sich die mit Natronlauge angerührte Mischung nicht mehr gelb färbte. Das zunächst rein gelb aussehende Filtrat nahm beim Stehen sehr bald eine rotbraune Farbe an; es wurde daher, um weitere Verharzung zu vermeiden, portionsweise mit 25%iger Salzsäure angesäuert, wobei sich die Farbe aufhellte. Der harzig und schmierig ausfallende Niederschlag wurde nach kurzem Stehen fest und bröckelig. Nach mehrstündigem Stehen im Eischrank wurde abgesaugt, die Substanz in Äthanol gelöst und über eine Aluminiumoxydsäule gereinigt. Das im Vakuum eingeengte Eluat schied über Nacht Kristalle ab, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 3.16 g wogen und aus leicht gelblichen, stark lichtbrechenden, prismatischen, sternähnlichen Gebilden bestanden. Schmp. 189 bis 189.5°.

30.62 mg Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 80.4 mg CO₂, 12.1 mg H₂O. — 30.40 mg Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 79.9 mg CO₂, 11.8 mg H₂O.

C₁₆H₁₂O₄. Ber.: C 71.62. H 4.5.
Gef.: C 71.61, 71.67. H 4.42, 4.34.

Der von der Natronlauge ungelöste und auf der Nutsche verbliebene Anteil betrug 0.9 g. Er schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 161.5° und bestand im Gegensatz zu dem gelbgefärbten Monobenzyläther aus schneeweißen filzigen Nadelchen. (= 6,7-Dibenzoxoykumarin).

24.64 mg Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 69.5 mg CO₂, 10.6 mg H₂O.

C₂₃H₁₈O₄. Ber.: C 77.06. H 5.06.
Gef.: C 76.93. H 4.81.

0⁶ - Glukotetrazetat des 6-Oxy-7-benzoxy-kumarins (XV).

Eine sich allmählich rotbraun färbende, kalt hergestellte Lösung von 4 g des 7-Monobenzyläthers des Aeskuletins vom Schmp. 189 bis 189.5° in 25 ccm 7%iger Kalilauge und 5 ccm Wasser wurde mit 9.6 g Aeztobromglukose in 40 ccm Azeton versetzt und die Mischung durch portionsweise Zugabe von insgesamt weiteren 18 ccm Azeton homogen gemacht. Das Gemisch blieb darauf 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde durch allmählichen, portionsweisen Zusatz von etwa 10 ccm 10%iger methylalkoholischer Kalilauge laufend alkalisch gehalten.

Die aus der rotbraunen Lösung nach 24 Stunden abgeschiedene kleine Kristallmenge nahm beim Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum bei niedriger Temperatur (30 bis 35°) beträchtlich zu. Zu der bald zu einer graubraunen Masse erstarrenden Mischung wurden ungefähr 300 ccm Eiswasser hinzugegeben. Die zunächst halbfest und klebrig ausgeschiedene Substanz erstarrte nach kurzem Stehen zu einer bröckeligen, spröden Masse. Nach dem

Umkristallisieren aus Methanol betrug die Ausbeute an gut kristallisierter Substanz 3.55 g (39.8% d. Th.), die bei 156.5° schmolz.

27.85 mg. Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 61.3 mg CO₂, 12.6 mg H₂O. — 31.72 mg Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 70.1 mg CO₂, 14.6 mg H₂O.

C₃₀H₃₀O₁₃. Ber.: C 60.18. H 5.05.
Gef.: C 60.03, 60.27. H 5.06, 5.15.

0° - Gluko-7-benzoxy-kumarin (XVI).

Eine Suspension von 1.5 g Glukotetrazetat vom Schmp. 156.5° in 300 ccm Methanol wurde unter Kühlung bei 0° mit getrocknetem Ammoniak völlig gesättigt, was etwa 2 Stunden dauerte. Die Suspension nahm alsbald eine gelbe Farbe an. Nach etwa 1½ Stunden war eine klare gelbe Lösung entstanden.

Nach 26stündigem Stehen im Eisschrank wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum bei niedriger Temperatur soweit eingeeengt, bis sich Kristalle abzuschneiden begannen. Die Ausbeute betrug nach der ersten Kristallisation 0.65 g. Aus der Mutterlauge wurden nochmals 0.06 g derselben Substanz gewonnen. Die Gesamtausbeute betrug somit 65.8% d. Th.

Der entstandene Benzyläther des Aeskulins ist in Methanol, Äthanol und auch in warmem Wasser löslich, er gibt keine Eisenchloridreaktion, zeigt jedoch schwache Fluoreszenz unter der Quarzlampe. Der Schmelzpunkt liegt bei 177.5°. Die Substanz enthält wechselnde Mengen Kristallwasser. Ein Monohydrat ist bei bestimmter Trocknungsart faßbar.

28.48 mg Sbst. (1 Stunde bei 100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 61.9 mg CO₂, 13.4 mg H₂O. — 27.52 mg Sbst. (1 Stunde bei 100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 59.1 mg CO₂, 13.1 mg H₂O. — 28.40 mg Sbst. (1 Stunde bei 100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 61.1 mg CO₂, 13.7 mg H₂O.

C₂₂H₂₂O₉ · H₂O. Ber.: C 58.90. H 5.39.
Gef.: C 59.28, 58.57, 58.67. H 5.26, 5.33, 5.40.
i. M.: C 58.84. H 5.33.

0° - Gluko-7-oxy-kumarin, Aeskulin (III).

Eine noch warme Lösung von 0.3 g 0°-Gluko-7-benzoxy-kumarin (Schmp. 177.5°) in 150 ccm absolutem Methanol wurde mit 1 g eines 2.5%igen Palladium-Bariumsulfat-Katalysators²¹⁾ 22) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte zunächst sehr rasch, verzögerte sich dann und kam nach 15 Minuten zum Stillstand.

Die vom Katalysator abfiltrierte gelbliche Lösung zeigte starke, blaue Fluoreszenz, die beim Verdünnen mit Wasser noch zunahm.

Das Filtrat, dessen p_H zwischen 4 und 5 lag, wurde im Vakuum auf etwa 10 bis 15 ccm konzentriert, mit 20 ccm Wasser versetzt, und das noch vorhandene Methanol auf dem Wasserbade durch vorsichtiges Einengen entfernt. Die filtrierte gelbliche Lösung schied im Vakuum-Schwefelsäure-Exsikkator über Nacht reichlich Kristalle ab. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser stellten sie lange, feine zu Büscheln vereinigte Nadeln dar, die bei 204 bis 206° schmolzen. Ausbeute 0.2 g (78.1% d. Th.). Der Mischschmelzpunkt dieser Substanz mit natürlichem Aeskulin zeigte keine Depression.

Das synthetische Glykosid gab alle für das natürliche Produkt angegebenen Farbreaktionen (s. S. 87).

Optisches Drehungsvermögen: In ungefähr 2,5%iger Lösung in 50%igem Dioxan wurde für das lufttrockene Glykosid $[\alpha]_D^{180} = -78.35^0$ gefunden.

$$l = 1 \text{ dm, } c = 2.670, \alpha = -2.09 \pm 0.02.$$

30.51 mg Sbst. verloren beim Trocknen (130°, 13 mm, über P₂O₅) 2.20 mg.
— 29.49 mg Sbst. verloren beim Trocknen (130°, 13 mm, über P₂O₅) 2.20 mg. —
28.31 mg Sbst.: 54.9 mg CO₂, 11.9 mg H₂O. — 27.29 mg Sbst.: 52.9 mg CO₂,
12.0 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₉ · 1½H₂O. Ber.: C 52.92. H 4.74. H₂O 7.36.
Gef.: C 52.88, 52.87. H 4.70, 4.92. H₂O 7.21, 7.46.

Synthetisches Pentazetyl-aeskulin.

0.15 g synthetisches Aeskulin gaben mit 1 ccm Essigsäureanhydrid unter Zusatz einer Spur konzentrierter Schwefelsäure auf die übliche Art aufgearbeitet, eine aus Athanol in feinen prismatischen Nadelchen kristallisierende Pentazetylverbindung, deren Schmp. (166°) und Mischschmelzpunkt mit dem aus natürlichem Aeskulin hergestellten Pentazetat übereinstimmt.

27.36 mg Sbst. (100°, 13 mm, über P₂O₅ getrocknet): 54.5 mg CO₂,
11.1 mg H₂O.

C₂₅H₂₆O₁₄. Ber.: C 54.50. H 4.76.
Gef.: C 54.33. H 4.54.

1051. H. Rochelmeyer und I. Böttcher:

Über das Solanidin.*)

(VI. vorläufige Mitteilung**.)

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main.)

Eingegangen am 28. Januar 1944.

In einer vorhergehenden Mitteilung**) hat der eine von uns über Versuche berichtet, durch Chromsäureoxydation von Solanidanolazetat den Stickstoffkomplex vom Sterangerüst abzutrennen. Es sollte damit eine Entscheidung ge-

*) Zur Nomenklatur jener Gruppe von Alkaloiden, die als wesentlichen Bestandteil das Steranskelett besitzen, wurde von uns der Vorschlag gemacht (Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 275, 336 (1937), sie als Sterinalkaloide zusammenzufassen. Ferner sollte — um eine Einheitlichkeit zu gewährleisten — die jeweilige Stammpflanze im Namen enthalten sein. Dieser Vorschlag wurde allgemein angenommen, jedoch soll für den ältesten und bestbekanntesten Vertreter Solanin dieser Name erhalten bleiben. Somit wurden die von uns gewählten Bezeichnungen Solatunin bzw. Solatubin zugunsten der älteren Solanin bzw. Solanidin aufgegeben.

Siehe auch: Henry, Plant, Alkaloide, III. Auflage. London 1939.
V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta XXV, 1306 (1942).
J. chem. Soc. 1942, 3.

**) V. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 280, 453 (1942).