

10000—100000 Ω benutzt. Dadurch, daß in dem Vergleichs-Widerstand und in einem der die Brücke ersetzenden Rheostaten möglich hohe Widerstände gewählt wurden, sind die Messungen selbst für die von uns benutzten, zum Teil sehr schlecht leitenden Lösungen, wie zum Beispiel 1-proz. chloroformische Lösungen, hinreichend genau¹⁵⁾.

Hann.-Münden, Forstl. Hochschule, März 1934.

163. Ernst Späth und Otto Pesta: Über natürliche Cumarine, XI. Mittel.: Die Konstitution des Angelicins (aus *Angelica Archangelica* L.).

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

(Eingegangen am 4. April 1934.)

Böcker und Hahn¹⁾ fanden im ätherischen Öl der Wurzel von *Angelica Archangelica* L. (Engelwurz) ein γ -Lacton, dem sie Cumarin-Struktur zuschrieben; diese Verbindung besaß die Zusammensetzung $C_{15}H_{16}O_3$ und schmolz bei 83°. Es war daher möglich, daß dieser Stoff mit dem aus *Imperatoria Ostruthium* dargestellten Osthol identisch war²⁾, dessen Konstitutions-Ermittlung³⁾ und Synthese⁴⁾ wir kürzlich anlässlich unserer Untersuchungen über natürliche Cumarine ausgeführt haben. Im vorliegenden Falle untersuchten wir nicht das Angelicawurzel-Öl, sondern wir extrahierten die Wurzel selbst mit Äther und erhielten durch geeignete Behandlung mit wäßriger und alkohol. Lauge eine Säure-(Phenol-)Fraktion, eine Lacton- und eine Neutralstoff-Fraktion. In der Lacton-Fraktion fand sich in einer Menge von 0.21 % der trocknen Wurzel das bei 83—84° schmelzende Lacton, das sich durch seine Eigenschaften, insbesondere auch durch die Mischprobe, mit Sicherheit als Osthol identifizieren ließ.

Außer Osthol gewannen wir noch andere, bisher unbekannte Lactone, von denen eines in einer Ausbeute von 0.08 % der Droge rein dargestellt wurde. Es schmolz bei 138—139.5° und ging im Hochvakuum bei 120° Luftbad-Temperatur über. Dieses Lacton besaß die Bruttoformel $C_{11}H_6O_3$. Für diesen Stoff schien uns der Name Angelicin geeignet; er war aber schon von Buchner⁵⁾ für ein anderes Produkt der *Angelica*-Wurzel verwendet worden.

Das Angelicin Buchners ist nach den Untersuchungen von Brimmer⁶⁾ in Lauge unlöslich und besitzt eine Zusammensetzung, die sich von der der Phytosterine um etwa 1½ % C und ½ % H unterscheidet. Aus verschiedenen

¹⁵⁾ Zur Kontrolle wurden einige Messungen mit der von P. A. Thiessen (Ztschr. Elektrochem. **30**, 473 [1924]) angegebenen komplizierten Apparatur im Göttinger Anorganischen Institut ausgeführt, so wurde an einer 1-proz. chloroformischen Lösung des Nitrates $K = 3.4 \times 10^{-7}$ gefunden, während sich mit Hilfe unserer Meßeinrichtung 3.36×10^{-7} ergab.

¹⁾ E. Böcker u. A. Hahn, Journ. prakt. Chem. [2] **83**, 243 [1911].

²⁾ A. Butenandt u. A. Marten, A. **495**, 187 [1932].

³⁾ E. Späth u. O. Pesta, B. **66**, 754 [1933].

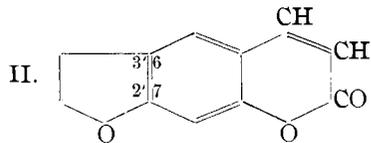
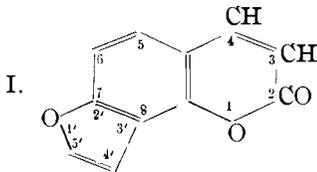
⁴⁾ E. Späth u. H. Holzen, B. **67**, 264 [1934].

⁵⁾ L. A. Buchner, A. **42**, 226 [1842]. ⁶⁾ C. Brimmer, A. **180**, 269 [1876].

Gründen vermutete Windaus⁷⁾, daß das Angelicin als Sterin-Gemisch zu betrachten sei. Wir haben zur Klärung dieser Frage aus unserer Neutralfraktion eine Verbindung isoliert, die in ihrer Löslichkeit und ihrem sonstigen Verhalten im wesentlichen den Angaben von Brimmer entspricht; ihr Schmelzpunkt lag bei 135⁰ (Brimmer gab 126.5⁰ an). Da unser Präparat im Gemisch mit Sitosterin keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ergab und in den Analysen- und Drehungswerten mit Sitosterin übereinstimmte, ist die Identität der beiden Stoffe gesichert; es ist naturgemäß möglich, daß eine gewisse Menge eines anderen Phytosterins beigemischt ist, jedenfalls liegt aber keine nur der Engelwurz eigentümliche Verbindung vor.

Deshalb war der Name Angelicin für dieses Sterin zu streichen, und wir haben keinen Anstand genommen, ihn nunmehr auf unser Lacton C₁₁H₆O₃ vom Schmp. 138—139.5⁰ zu übertragen. Das Angelicin enthält keine Methoxylgruppe und ist in kalter wäßriger Lauge bei kurzer Einwirkung nicht löslich, wohl aber beim Erhitzen; beim Ansäuern der alkalischen Lösung wird das Angelicin wieder zurückgebildet. Bei der Oxydation mit Salpetersäure liefert Angelicin keine Bernsteinsäure, während das hydrierte Angelicin mittels Salpetersäure zu Bernsteinsäure abgebaut werden kann; dieses Verhalten ist nach unseren Ergebnissen für Cumarine, welche die Gruppe Ar.CH:CH.CO— enthalten, charakteristisch^{8) 9)}.

Zwei Sauerstoffatome des Angelicins gehörten also der Lactongruppe an; die Bindungsart des dritten ließ sich durch die Oxydation des Naturstoffes mit H₂O₂ in alkalischer Lösung ermitteln. Wir erhielten nämlich dabei in guter Ausbeute Furan-2.3-dicarbonsäure, die wir als Dimethylester identifizierten. Diese Resultate führten zu dem Schluß, daß das Angelicin unter Berücksichtigung seiner Bruttoformel eines der isomeren Furo-cumarine ist. Da zu erwarten war, daß sich das Angelicin vom Resorcin ableitet, versuchten wir, durch milde Oxydation mit KMnO₄ in Pyridin zum 5- oder 7-Oxy-cumarin zu gelangen. Da das rohe Oxydationsprodukt bei der Decarboxylierung eine geringe Menge 7-Oxy-cumarin (Umbelliferon) ergab, konnte das Angelicin nur mehr das Furo-2'.3':7.8-cumarin (I) oder das Furo-2'.3':7.6-cumarin (II) sein¹⁰⁾. Zur Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten wurde ein oxydativer Abbau zu einer der beiden



Säuren III oder IV versucht. Die Konstitution III wurde lange Zeit dem Dimethyläther der α -Reso-dicarbonsäure zugeschrieben; wir konnten jedoch

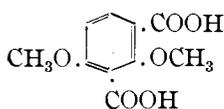
⁷⁾ A. Windaus in E. Abderhaldens Biochem. Handlexikon, Bd. III, 307f., Berlin 1911.

⁸⁾ E. Späth, K. Klager u. C. Schlösser, B. **64**, 2203 [1931].

⁹⁾ E. Späth u. K. Klager, B. **66**, 914 [1933]; E. Späth u. H. Holzen, B. **66**, 1137 [1933]; E. Späth u. L. Kahovec, B. **66**, 1146 [1933]; E. Späth u. A. v. Christiani, B. **66**, 1150 [1933].

¹⁰⁾ In der Nomenklatur der Furo-cumarine folgen wir einem Vorschlage von Hrn. Prof. Stelzner (Berlin).

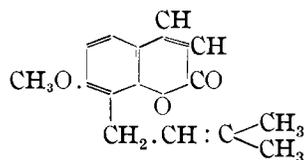
kürzlich zeigen⁸⁾, daß dieser Stoff zweifellos der Formel IV entspricht. Um aber die noch unbekannt Verbindung III in Form eines zur Identifizierung geeigneten Derivates kennen zu lernen, haben wir das Osthol (V), dessen Konstitution auch bezüglich der Anordnung der Kern-Substituenten einwandfrei gesichert ist, zunächst mit Dimethylsulfat und Lauge aufspaltend methyliert und die 2,4-Dimethoxy-3-isoamylenyl-zimtsäure



III.

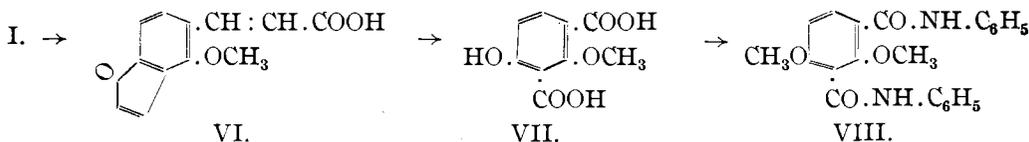


IV.



V.

über ihren Ester gewonnen. Diese Säure ergab bei der Oxydation mit KMnO_4 die Säure III; über das Säure-chlorid wurde daraus das 2,4-Dimethoxy-benzol-1,3-dicarbonsäure-dianilid (VIII) erhalten, das den scharfen Schmp. 206–207⁰ hatte. Angelicin wurde in ganz ähnlicher Weise abgebaut und lieferte die gleiche Verbindung, wie die Mischprobe und die Analyse des Dianilids zeigte. Damit ist für Angelicin die Formel I bewiesen und die Konstitution II auszuschließen. Der Abbau des Angelicins ist in seinen wichtigsten Stufen durch folgendes Schema gegeben:



Das Angelicin ist die Stammsubstanz einer Anzahl natürlicher Furo-cumarine, so des Iso-bergaptens¹¹⁾ und des Pimpinellins¹²⁾.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung von Sitosterin, Angelicin und Osthol.

825 g Radix Angelicae (Österr. Heilmittelstelle, Wien) wurden feinst gemahlen und 70 Stdn. mit Äther extrahiert. Diese Lösung wurde mit etwas Wasser und hernach wiederholt mit 3-proz. KOH ausgeschüttelt. Der Äther wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit 200 ccm 10-proz. methylalkohol. KOH 8 Stdn. bei 15–20⁰ stehen gelassen. Nach Wasser-Zusatz wurden Sterin und andere indifferente Stoffe mit Äther ausgeschüttelt; der Äther-Rückstand wurde mehrmals aus 96-proz. Alkohol, dann aus 80–90-proz. Alkohol umgelöst und schmolz nach dem Trocknen über H_2SO_4 im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz bei 135⁰. Im Gemisch mit Sitosterin anderer Herkunft trat keine Schmelzpunkts-Depression auf.

2.984 mg Subst.: 9.155 mg CO_2 , 3.215 mg H_2O (Pregl). — Die Drehung der exsiccator-trocknen Verbindung betrug im 1-dm-Rohr in CHCl_3 ($c = 9.605$) $\alpha_D^{25} = -3.58^0$; $[\alpha]_D^{25} = -37.3^0$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$. Ber. C 83.98, H 12.16. Gef. C 83.67, H 12.05.

¹¹⁾ F. Wessely u. E. Nadler, Monatsh. Chem. **60**, 141 [1932].

¹²⁾ F. Wessely u. F. Kallab, Monatsh. Chem. **59**, 161 [1932].

Die wäßrige Schicht wurde angesäuert, ausgeäthert und der Äther zur Abtrennung von Fettsäuren und anderen sauren Stoffen mit 3-proz. KOH ausgeschüttelt. Der Äther hinterließ 9.11 g öliges Cumarine. Bei mehrfacher Fraktionierung im Hochvakuum ging das Angelicin (0.66 g) schließlich bei 120° Luftbad-Temperatur über und schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther und Redestillation bei 138—139.5°. Die höhere, bei 145—170° Luftbad-Temperatur übergehende Fraktion schied beim Umkrystallisieren aus Äther 1.7 g Osthol ab. Es schmolz bei 83—84° und gab mit Osthol aus Imperatoria Ostruthium keine Schmelzpunkts-Depression.

3.312 mg Angelicin: 8.655 mg CO₂, 0.990 mg H₂O (Pregl).

C₁₁H₆O₃. Ber. C 70.95, H 3.25. Gef. C 71.27, H 3.34.

Oxydation des hydrierten Angelicins.

0.1 g Angelicin wurde in Methylalkohol gelöst und mit 0.1 g 25-proz. Pd-Tierkohle unter zeitweiligem Erwärmen auf 40—50° hydriert. Nach dem Vertreiben des Methylalkohols hinterblieb ein Öl, das bei 140—150° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum überging. 0.1 g des so erhaltenen Hydrierungsproduktes wurden mit 1 ccm HNO₃ (*d* = 1.4) 24 Stdn. bei 15—20° stehen gelassen; dann wurde noch 1 ccm rauchende Salpetersäure eingetragen, nach weiteren 24 Stdn. mit Wasser verdünnt und auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in heißem Wasser aufgenommen, die Oxalsäure mit heißer, ammoniak-haltiger CaCl₂-Lösung ausgefällt. Das Filtrat wurde mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach einem Vorlauf gingen bei 140—150° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum 0.026 g eines krystallisierten Stoffes über; Schmp. nach dem Waschen mit Äther: 184—185°; keine Depression mit Bernsteinsäure.

Oxydationsversuche mit Angelicin.

I) 0.1 g Angelicin wurden in 10 ccm 5-proz. wäßriger Kalilauge unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten 5 ccm 8-proz. Wasserstoffsuperoxyd-Lösung hinzugefügt. Nach 15 Stdn. zerstörten wir das überschüssige H₂O₂ durch 6-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade. Dann wurde mit HCl eben sauer gemacht, NH₃ bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt und mit heißer CaCl₂-Lösung die Oxalsäure gefällt. Das Filtrat säuerten wir an und extrahierten es mit Äther. Der Äther-Rückstand ließ sich im Hochvakuum in 2 Fraktionen zerlegen; nach einem Vorlauf (bis 150° Luftbad-Temperatur) ging die Hauptfraktion bei 180—200° (Luftbad) über. Sie krystallisierte und schmolz nach dem Waschen mit Äther bei 225—226° (unt. Zers.) im Vak.-Röhrchen. Die so erhaltene Furan-2.3-dicarbonsäure wurde zur Identifizierung mit ätherischer Diazo-methan-Lösung verestert. Der Ester ging bei 1 mm und 100° Luftbad-Temperatur über. Er wog 0.046 g und schmolz bei 36.5°; keine Depression in der Mischprobe mit synthetischem Furan-2.3-dicarbonsäure-dimethylester.

4.313 mg Stbst.: 8.36 ccm *n*/₃₀-Na₂S₂O₃ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

C₈H₈O₅. Ber. CH₃O 33.71. Gef. CH₃O 33.42.

II) 0.2 g Angelicin wurden in 10 ccm Pyridin (Kahlbaum, puriss.) gelöst und unter ständigem Rühren 0.34 g Kaliumpermanganat (d. s. 3 O-Atome), gelöst in 70 ccm Pyridin, eintropfen gelassen. Hierauf wurde mit H₂O verdünnt, im Vakuum eingengt, mit SO₂-Lösung das MnO₂ in

Lösung gebracht, im Vakuum von überschüssigem SO_2 befreit, angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert. Zunächst gingen 0.14 g unverändertes Angelicin über; die höhere Fraktion (170—180° Luftbad-Temperatur) wurde im zugeschmolzenen Vak.-Rohr auf 240° erhitzt und mehrfach im Hochvakuum resublimiert, um evtl. die Decarboxylierung zu vervollständigen. Die erhaltenen Krystalle waren nach dem Schmp. (231—232° im Vak.-Röhrchen) und der Mischprobe mit Umbelliferon identisch.

Darstellung der 2.4-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonssäure.

2 g Osthol wurden in 11.3 ccm 5-proz. Na-Methylat-Lösung (3 Mole) unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten 1.55 ccm (2 Mole) frisch destilliertes Dimethylsulfat unter Umschwenken zugefügt. Nun wurden abwechselnd noch 29-mal je 7.54 ccm Methylat-Lösung und 1.55 ccm Dimethylsulfat eingetragen. Bei dieser Umsetzung war stets 1 Mol Na-Methylat-Lösung im Überschuß. Schließlich wurde mit 25 ccm der Methylat-Lösung schwach alkalisch gemacht, 150 ccm Wasser hinzugefügt, im Vakuum vom Methylalkohol befreit und die so erhaltene wäßrige Lösung mit Äther mehrmals ausgeschüttelt, um den gebildeten Ester (A) abzutrennen. Die wäßrig-alkalische Schicht wurde mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Um das noch vorhandene aufgespaltene Osthol vollkommen zu lactonisieren, wurde im Hochvakuum bei 160—180° Luftbad-Temperatur übergetrieben, das Destillat in Äther gelöst und mit 3-proz. Soda-Lösung 3-mal ausgeschüttelt. Die Äther-Schicht enthielt 0.63 g zurückgewonnenes Osthol. Der Soda-Auszug schied beim Ansäuern mit verd. HCl ein Öl aus, das bald kristallisierte (0.90 g). Nach dem Destillieren im Hochvakuum wurde die Soda-Behandlung wiederholt, um die Trennung der Säuren von den Lactonen zu vervollständigen. Die so gereinigte 2.4-Dimethoxy-3-isoamylenyl-zimtsäure schmolz bei 82—84°; die Verbindung gibt mit Osthol bedeutende Schmelzpunkts-Depression.

4.123 mg Sbst.: 10.535 mg CO_2 , 2.835 mg H_2O . — 2.932 mg Sbst.: 3.84 ccm $n_{\text{D}^{30}}$ - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 69.52, H 7.30, CH_3O 22.45.
Gef. „ 69.69, „ 7.69, „ 22.56.

Der oben erhaltene Ester (A) wurde mit 30 ccm 10-proz. methylalkohol. KOH 2 Stdn. auf dem Wasserbade verseift, dann Wasser zugesetzt und der Methylalkohol im Vakuum abdestilliert. Die klare alkalische Lösung wurde angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde im Hochvakuum bei 165—175° Luftbad-Temperatur destilliert und dann wie oben die Säure-Lacton-Trennung vorgenommen. Es wurden so 0.38 g Säure und 0.1 g Osthol gewonnen. Die Säure wurde im Hochvakuum destilliert und nochmals die Soda-Behandlung durchgeführt. Der Schmelzpunkt der Säure lag bei 151—152°; sie ist offenbar mit der oben beschriebenen 2.4-Dimethoxy-3-isoamylenyl-zimtsäure isomer. Dafür kommt die Stereoisomerie der Zimtsäuren und die Doppelbindung der Seitenkette in Betracht.

3.899 mg Sbst.: 9.970 mg CO_2 , 2.655 mg H_2O . — 3.590 mg Sbst.: 4.71 ccm $n_{\text{D}^{30}}$ - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 69.52, H 7.30, CH_3O 22.45.
Gef. „ 69.74, „ 7.62, „ 22.61.

0.52 g der bei 151—152° schmelzenden Zimtsäure wurden in verd. KOH gelöst und nach und nach 110 ccm 3-proz. KMnO_4 -Lösung eingetragen, wobei zum Schluß auf dem Wasserbade erwärmt wurde; die Lösung blieb bei etwa 90° 6 Stdn. lang gefärbt. Der Braunstein wurde mit SO_2 in Lösung gebracht, das überschüssige SO_2 im Vakuum entfernt und die mit HCl angesäuerte Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert. Den Extrakt methylierten wir mit überschüssiger ätherischer CH_3N_2 -Lösung und destillierten nach längerem Stehen den Äther ab. Der Rückstand ging nach einem Vorlauf (wohl Oxalester) bei 150—170° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum als Öl über (0.43 g).

Der so erhaltene Ester wurde mit 50 ccm 5-proz. wäßriger KOH 48 Stdn. auf dem Wasserbade verseift, nach dem Erkalten angesäuert und mit Äther extrahiert. 0.25 g der rohen 2.4-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonsäure wurden mit 2 ccm über Wachs destillierten Thionylchlorid in einem Kugelhörnchen 10 Min. auf 100° erhitzt, am nächsten Morgen neuerlich 10 Min. auf 100° erwärmt und das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt; aus dem Rückstand destillierten wir das Säure-chlorid bei 150—170° Luftbad-Temperatur und 1 mm Druck. Das Säure-chlorid wurde sogleich in eine Lösung von 1.5 ccm Anilin in 8 ccm absol. Äther gebracht, nach einigem Stehen mit wenig Wasser verdünnt, mit etwas HCl versetzt und ausgeschüttelt. Aus der getrockneten Äther-Lösung krystallisierte beim Einengen das Dianilid der 2.4-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonsäure aus. Schmp. 206—207° im Vak.-Röhrchen.

3.352 mg Sbst.: 8.605 mg CO_2 , 1.740 mg H_2O . — 3.887 mg Sbst.: 3.74 ccm n_{30}^D - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$. Ber. C 70.18, H 5.36, CH_3O 16.48.
Gef. „ 70.01, „ 5.81, „ 16.59.

Gewinnung von 2.4-Dimethoxy-benzol-1.3-dicarbonsäure-dianilid aus Angelicin: 0.2 g Angelicin wurden genau so wie das Osthol mittels Dimethylsulfats und KOH aufspaltend methyliert. Bei der Aufarbeitung wurde auf die Trennung der Zimtsäuren verzichtet und so insgesamt 0.18 g der Säure VI erhalten. Sie ging bei 160—180° Luftbad-Temperatur über und schmolz nach dem Umlösen aus Äther und Resublimation im Hochvakuum bei 216—217°.

3.341 mg Sbst.: 8.115 mg CO_2 , 1.570 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 66.03, H 4.62. Gef. C 66.25, H 5.26.

0.076 g dieser Säure wurden ebenso wie die aus Osthol dargestellte Zimtsäure oxydiert; verbraucht wurden 8.4 ccm KMnO_4 -Lösung. Das rohe Oxydationsprodukt wurde wieder mit CH_3N_2 methyliert und bei 120—170° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum destilliert (0.06 g). Nach dem Verseifen mit wäßriger KOH wurde angesäuert, mit Äther extrahiert und der Rückstand in das Säure-chlorid übergeführt, welches bei 150—170° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum als Öltropfen übergang. Das daraus bereitete Dianilid krystallisierte aus Äther und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 205—207°. Keine Depression mit dem Dianilid der aus Osthol dargestellten Säure.