

In ähnlicher Weise wurde Bergapten hydriert. Schmp. des Tetrahydro-bergaptens nach Hochvakuumdestillation und Umlösen aus Äther: 115°.

3.730 mg Sbst.: 8.970 mg CO₂, 1.855 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65.43, H 5.50. Gef. C 65.59, H 5.56.

Schließlich haben wir auch Iso-bergapten hydriert. Das Tetrahydro-isobergapten schmolz bei 166°.

3.313 mg Sbst.: 7.910 mg CO₂, 1.565 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₄. Ber. C 65.43, H 5.50. Gef. C 65.12, H 5.29.

Abbau des Allo-bergaptens.

50 mg Allo-bergapten wurden unter Erwärmen in 7 ccm 5-proz. wäßr. KOH gelöst, nach dem Abkühlen mit 4 ccm 8-proz. H₂O₂ versetzt und 24 Stdn. bei 15—20° stehen gelassen. Dann wurde zur Zerstörung des Superoxyds noch 45 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, mit HCl sauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde im Hochvak. bei 165—200° (Luftbad) destilliert und das erhaltene Produkt (4 mg) mit überschüss. Diazomethan methyliert. Schmp. des Esters 33—35°, keine Depression im Gemisch mit Furan-2.3-dicarbonensäure-dimethylester.

50. Ernst Späth und Friedrich Vierhapper: Xanthotoxol, ein neuer Naturstoff aus Samen Angelicae, und über die Totalsynthese von Xanthotoxol und Imperatorin (XXIII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 29. Dezember 1936.)

Bei der Erforschung der natürlich vorkommenden Furo-cumarine hat sich bisher gezeigt, daß neben der einfachen Verknüpfung des Cumarin- und des Cumaron-Ringes, wie sie uns im Angelicin (Iso-psoralen) und im Psoralen (Ficusin) entgegentritt, verätherten Phenolen besondere Bedeutung zukommt¹⁾. Als Methyläther wären hier zunächst Bergapten und Xanthotoxin zu nennen, ferner Pimpinellin und Iso-pimpinellin; Isoamylenäther sind Imperatorin und Iso-imperatorin, noch kompliziertere Äther-Reste sind schließlich im Oxy-peucedanin und im Ostruthol nachgewiesen worden.

Im Gegensatz dazu scheinen die Phenole, welche diesen Äthern zugrunde liegen, viel seltener und in geringeren Mengen als Naturstoffe vertreten zu sein. Während das Bergapten im Bergamottöl schon vor mehr als 100 Jahren entdeckt wurde, fanden darin erst 1934 E. Späth und L. Socias²⁾ das zugehörige Phenol, das sie Bergaptol nannten.

Das Xanthotoxol, dessen Methyläther als Xanthotoxin, dessen Isoamylenäther als Imperatorin bekannt geworden ist, war bisher als Naturstoff nicht aufgefunden worden; hingegen war es als Abbauprodukt des

¹⁾ Eine Zusammenstellung der Literatur über eigene und fremde Arbeiten über Furo-cumarine findet man bei E. Späth, Monatsh. Chem. **69**, 75 [1936].

²⁾ B. **67**, 59 [1934].

Imperatorins von E. Späth und H. Holzen³⁾ als eine Verbindung beschrieben worden, die durch Methylierung glatt in Xanthotoxin überging.

Im Verlauf der an diesem Institut systematisch gepflegten Untersuchung heimischer Umbelliferen auf Cumarine haben sich die Samen der Fingelwurz (*Angelica Archangelica* L.) als besonders reich an Imperatorin erwiesen und dies legte die Vermutung nahe, daß auch das Xanthotoxin in dieser Droge enthalten sein könnte. Unsere von Erfolg begleitete Suche nach diesem Naturstoff wurde durch die Kenntnis seiner Eigenschaften erleichtert. Die Samen wurden mit Äther extrahiert und die phenolischen Verbindungen von den neutralen Phenoläthern durch verd. KOH getrennt. Die alkalische Lösung wurde angesäuert, mit Äther extrahiert und der Extrakt mit heißem Wasser ausgezogen. Durch Kochen dieser Lösung wurde der Hauptteil der flüchtigen Fettsäuren entfernt, die Phenole mit Äther extrahiert und im Hochvakuum destilliert. Aus den bei 170—180° übergehenden Anteilen wurden durch Umlösen und Sublimieren Krystalle erhalten, die bei 249—251° schmolzen. Xanthotoxin (aus Imperatorin) konnte durch Hochvakuumsublimation und Umlösen auf den Schmp. 251—252° gebracht werden; es gab mit unserer Verbindung aus den Fingelwurz-Samen keine Schmelzpunktsdepression, war also damit identisch.

Diese Identität ließ sich durch die Methylierung des neuen Naturstoffes mit Diazomethan weiter beweisen, bei der Xanthotoxin erhalten und durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Zur Synthese des Xanthotoxins schien uns das von E. Späth und M. Pailer⁴⁾ synthetisch dargestellte 4'.5'-Dihydro-xanthotoxin geeignet. Dieses Phenol wurde mit Pd-Mohr bei 170° dehydriert und durch Hochvakuumdestillation und Umlösen eine bei 245—247° schmelzende Verbindung erhalten, die mit dem natürlichen Xanthotoxin identisch war.

Da Xanthotoxin durch Alkylierung mittels Isopren-hydrobromids in Imperatorin übergeführt worden ist⁵⁾, stellt unsere Synthese des Xanthotoxins das fehlende Glied zur Totalsynthese des Imperatorins (aus *Imperatoria Ostruthium* L.) dar.

Beschreibung der Versuche.

In *Semen Angelicae* haben wir reichlich Imperatorin und geringe Mengen Bergapten gefunden und werden darüber bei Gelegenheit näher berichten. Zur primären Abtrennung des Xanthotoxins aus der Droge verhalf uns seine phenolische Natur.

25.1 g von fein pulverisiertem *Semen Angelicae* (von *Angelica Archangelica*, Caesar u. Loretz, Halle/Saale), wurden 22 Stdn. im automatischen Extraktionsapparat mit reinem, aldehydfreiem Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Äther auf 800 ccm verdünnt und in einem Scheidetrichter so lange mit 0.5-proz. KOH durchtropft, bis die abgelassene und filtrierte Kalilauge beim Ansäuern mit verd. HCl keine, bzw. nur mehr eine geringe Trübung gab. Während sich beim Durchtropfen von wäßr. KOH klare Schichten bilden, müssen wir vom Ausschütteln solcher fettsäurehaltiger Lösungen durchaus abraten, da die Emulsionsbildung, besonders solange noch reichlich Seifen vorhanden sind, die Abtrennung der sauren

³⁾ B. 66, 1137 [1933].

⁴⁾ B. 69, 767 [1936].

⁵⁾ E. Späth u. H. Holzen, B. 68, 1123 [1935].

und phenolischen Verbindungen sehr zeitraubend gestaltet. Erst zum Schluß kann mehrmals nach der bisher üblichen Methode mit der Lauge ausgeschüttelt werden.

Die salzsaure wäßrige Lösung, auf der eine braune Ölschicht schwamm, wurde 20 Stdn. flott mit Äther extrahiert. Da sich die Fällung der ätherischen Lösung mit Petroläther im vorliegenden Falle nicht bewährte, wurde eingedampft und mit viel heißem Wasser unter Zusatz von etwas Methylalkohol ausgezogen, der Methylalkohol fortgekocht, heiß filtriert und auf dem Wasserbade eingedampft, um die flüchtigen Fettsäuren zu vertreiben. Der Rückstand wurde nochmals auf dem Drahtnetz mit Wasser gekocht, nach dem Erkalten mit etwas Salzsäure und viel Kochsalz-Lösung versetzt und 45 Stdn. mit Äther extrahiert. Der Rückstand wurde bei 0.05 mm destilliert. Neben einem öligen Vorlauf gingen von 175—180° Krystalle über, die wir mit wenig Äther wuschen; diese Äther-Lösung wurde mit dem öligen Vorlauf vereinigt und nochmals destilliert. Die dabei erhaltene krystallisierte Fraktion 170—180° wurde mit der obigen vereinigt (0.04 g), nochmals destilliert und dann aus Äther unter Druck umkrystallisiert. So wurde eine bei 249—251° (Vak.-Röhrchen) schmelzende Verbindung erhalten, die sich nach der Mischprobe als Xanthotoxol erwies. Zu diesem Zwecke haben wir ein aus Imperatorin gewonnenes Xanthotoxol-Präparat von Späth und Holzen im Hochvak. sublimiert und aus Äther unter Druck umgelöst, wodurch sein Schmp. auf 251—252° stieg.

Zur Sicherung der Identität wurde eine kleine Menge des natürlichen Xanthotoxols mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung übergossen und nach 15 Stdn. mit Äther verdünnt. Nach Ausschütteln mit Wasser und 0.5-proz. KOH wurde der Äther eingedampft und der Rückstand bei 0.03 mm destilliert. Die Fraktion von 140—150° (Luftbad) krystallisierte leicht, schmolz nach dem Umlösen aus Äther unter Druck bei 138—140° und gab im Gemisch mit Xanthotoxin keine Depression.

Synthese von Xanthotoxol und Imperatorin.

20.2 mg 4'.5'-Dihydro-xanthotoxol¹⁴) und 0.03 g Pd-Schwarz (nach Willstätter) wurden im Kugelröhrchen 20 Min. auf 170° (Metallbad-Temperatur) erhitzt. Dann wurde bei 140—200°/0.03 mm übergetrieben und im Schmelzpunktsapparat die niedriger schmelzenden Anteile abseigern gelassen. Durch mehrmalige Hochvakuumsublimation der höher schmelzenden, bei 180—200° übergelassenen Anteile und Umlösen aus Alkohol unter Druck wurden Krystalle erhalten, welche bei 245—247° im Vak.-Röhrchen schmolzen und nach dem Mischschmp. mit Xanthotoxol identisch waren. Ausbeute etwa 45%.
