

Über das Laserpitin.

Von

E. Späth † und F. Gandini-Keszler.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien.

(Eingelangt am 18. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Laserpitium latifolium L., eine in Österreich wachsende Umbellifere, deren Wurzel lange Zeit von den Ärzten, vor allem aber von der ländlichen Bevölkerung ihrer tonischen Eigenschaften wegen als magenstärkendes Mittel geschätzt wurde, erregte früh auch das Interesse der Chemiker.

So isolierte *Feldmann*¹ bereits im Jahre 1865 aus den Wurzeln einen Bitterstoff, den er Laserpitin benannte. Er schrieb ihm die Bruttoformel $C_{24}H_{36}O_7$ zu und erkannte in ihm den Di-angelikasäureester eines zweiwertigen Alkohols, den er mit Laserol bezeichnete.

Weitere Arbeiten über das Laserpitin erschienen erst 1883 von *Külz*² und 1912 von *Morgenstern*³. Der letztgenannte Autor bespricht die Arbeiten seiner Vorgänger, kommt aber zu wesentlich anderen Ergebnissen als *Külz*. Für das Laserpitin ermittelt er die Bruttoformel $C_{26}H_{40}O_7$ und findet diese in den Analysenzahlen der von ihm kristallisiert erhaltenen Laserpitinderivate bestätigt. Er bestimmte als erster die spez. Drehung des Laserpitins, die er in Äthanollösung mit $[\alpha]_D^{18,5} = +118,8^\circ$ angibt. Durch die quantitative Verseifung des Laserpitins konnte er die Feststellung von *Feldmann*, daß im Laserpitin zwei Moleküle Angelikäsäure verestert sind, bestätigen. Die Formel des Laserols ergibt sich daraus mit $C_{16}H_{28}O_5$. *Morgenstern* fand ferner, daß das Laserol, das auch er stets nur ölig erhielt, ein Lakton ist und bei der Einwirkung von Alkali zur Säure aufgespalten wird. Durch eine quantitative CO_2 -Abspaltung wurde dieser Befund gestützt. Die beiden freien Hydroxylgruppen des Laserols wurden mit Hilfe der Bestimmung des aktiven

¹ *A. Feldmann*, Liebigs Ann. Chem. **135**, 236 (1865).

² *R. Külz*, Arch. Pharmaz. **221**, 161 (1883).

³ *O. Morgenstern*, Mh. Chem. **33**, 709 (1912).

Wasserstoffes nach *Zerewitinoff* und der Darstellung eines amorphen Diacetylaserols nachgewiesen. Da also das Laserol und dessen Reaktionsprodukte nur in öliger bzw. amorpher Form erhalten werden konnten, verlieren *Morgensterns* Versuche sehr viel an Beweiskraft. So erhält *Morgenstern* auch bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Laserol ein amorphes Phenylhydrazon und glaubt damit nachgewiesen zu haben, daß das fünfte Sauerstoffatom des Laserols in einer Ketogruppe vorliegt. Die Oxydation des Laserols mit KMnO_4 liefert neben Ameisensäure eine Säure $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$, die ebenfalls amorph auftrat und auf Grund ihrer Oxydationsprodukte (Methyläthyllessigsäure und Bernsteinsäure) als 5-Methyl-heptanol-4-säure-1 angesprochen wurde.

Die von uns im Jahre 1935 am Laserpitin durchgeführten Arbeiten⁴ erbrachten folgende Ergebnisse:

Wir erhielten das Laserpitin in einer Ausbeute von 2,24% (*Morgenstern* 1,8%) und konnten dabei die Feststellung machen, daß Laserpitin in zwei Formen mit verschiedenen Schmp. auftritt, also dimorph ist. Laserpitin läßt sich im Hochvak. unzersetzt destillieren, es besitzt vor und nach der Destillation das von *Morgenstern* angegebene Drehvermögen. Die Analysenzahlen des reinen Laserpitins führten uns zur Aufstellung der neuen Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$. Die untenstehende Zusammenstellung zeigt die von den verschiedenen Autoren vorgeschlagenen Formeln auf.

	Laserpitin	Laserol
<i>Feldmann</i> ¹	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7$	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$
<i>Külz</i> ²	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$
<i>Morgenstern</i> ³	$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7$	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$
Eigene	$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7$	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (kristallisiert)

Die bei der Hydrierung aufgenommene Wasserstoffmenge stimmt mit dem nach unserer Formel für zwei Doppelbindungen berechneten Verbrauch gut überein. Da die beiden Doppelbindungen den beiden Angelikasäuren zugeschrieben werden müssen, kann der übrige Molekülrest keine solche enthalten.

Da bei der alkalischen Spaltung des Laserpitins bzw. des Tetrahydro-laserpitins in beiden Fällen neben Angelikasäure bzw. Methyläthyl-lessigsäure auch von uns das Laserol nur als dunkles Harz erhalten wurde, das im Hochvak. unter Gasabgabe als gelbes Öl überdestillierte, versuchten wir durch schonendere Verseifungsmethoden Laserpitin in Laserol überzuführen. Es sollte auf jeden Fall eine Aufspaltung des Laktonringes vermieden werden, da vielleicht damit Verharzung und Verfärbung des Reaktionsproduktes zusammenhängt. Dieses Ziel konnte aber mit den üblichen Verseifungsmethoden nicht erreicht werden. Ent-

⁴ Dissertation *F. Keszler*, April 1936, Universität Wien.

weder wurde das Laserpitin überhaupt nicht angegriffen oder es trat Bildung öligler Produkte ein. Schließlich glauben wir bei Versuchen, die anderen Zwecken dienten, zu kristallisiertem Laserol gelangt zu sein.

Nach der Einwirkung von Ozon auf Laserpitin erhielten wir bei der üblichen Aufarbeitung schöne farblose Kristalle, die bei 189 bis 193° schmolzen. Die Analyse dieses Stoffes stimmt sehr gut auf die Formel $C_{15}H_{26}O_5$, was der Formel des Laserols entspricht. Es dürfte also der bei der Ozonolyse zu erwartende Di-brenztraubensäureester des Laserols in Gegenwart der gleichzeitig gebildeten Essigsäure beim Verkochen mit Wasser verseift worden sein, ohne daß während dieser Reaktion eine andere Veränderung eintritt. Das kristallisierte Produkt löst sich in heißer Natronlauge unter allmählicher Braunfärbung. Dieses Verhalten läßt das Vorhandensein einer Laktongruppe vermuten. Aus der Lösung kann nach dem Ansäuern der eingesetzte Stoff nicht mehr in kristallisierter Form erhalten werden. Es resultiert ein braunes Harz, das die gleichen Eigenschaften aufweist, wie das bei der alkalischen Verseifung des Laserpitins anfallende ölige Laserol.

Einen Beweis für die Identität dieses kristallisierten Produktes mit dem „nativen Laserol“ konnten wir nicht erbringen. Wir versuchten durch Behandlung des Laserols mit Methyläthyllessigsäurechlorid ein entsprechendes Tetrahydrolaserpitin zu resynthetisieren, erhielten aber dabei ein Öl, das nicht die erwarteten Analysenzahlen aufwies.

Versuche zum Nachweis einer Carbonylgruppe im Laserpitin mit Semicarbazidchlorhydrat blieben negativ. Ferner gelang es uns nicht, bei den von uns mit kleineren Mengen durchgeführten Oxydationsversuchen die von *Morgenstern* angegebene Säure $C_8H_{16}O_3$ aufzufinden. Dagegen erhielten wir bei der Oxydation des Laserpitins mit CrO_3 Diacetyl, das als Disemicarbazon im Gemisch mit einer synthetischen Probe keine Depression gab. Die bei weiteren Oxydationsversuchen mit Bleitetraacetat in geringer Menge erhaltenen Produkte konnten nicht mehr näher untersucht werden. Schließlich wurde die Arbeit aus äußeren Gründen abgebrochen.

Experimenteller Teil.

Isolierung des Laserpitins.

13,245 kg trockene, feingemahlene Wurzeln von *Laserpitium latifolium* L. extrahierten wir in Portionen von etwa 1500 g 2 Tage mit Äther. Der Extrakt wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abgessen und eingedampft. Nach dem Entfernen des Äthers im Vak. folgte eine Extraktion des Rückstandes mit Petroläther, bis keine nennenswerten Mengen mehr in den Petroläther übergingen. Der darin lösliche Anteil kristallisierte sofort beim Impfen mit Laserpitinkristallen, die wir in dankenswerter Weise von Herrn *O. Morgenstern* erhalten hatten. Das in Petroläther unlösliche Harz wurde in Äther aufgenommen, mit einer wäbr. 1%igen KOH durchge-

schüttelt, der Äther mit NaCl getrocknet, darauf mit 5 kg Sand gut durchgemischt und der Äther völlig verdunsten gelassen. Das auf diese Weise fein verteilte Harz wurde nun 2 Tage mit Petroläther extrahiert. Auch dieser Extrakt gab beim Impfen noch reichliche Kristallausscheidung. Nach Vereinigung aller Kristallfraktionen und ihrer Befreiung von anhaftendem Sirup durch Waschen mit wenig Petroläther wurden die Kristalle in Äther gelöst, filtriert, der Äther verdampft und aus Petroläther erneut kristallisieren gelassen. Nach nochmaligem Umlösen auf die gleiche Weise erhielten wir 192,5 g Laserpitin vom Schmp. 116 bis 117°. Aus den Mutterlaugen konnten noch 104,2 g reines Laserpitin isoliert werden, so daß die Gesamtausbeute an reinem Laserpitin 296,7 g = 2,24% beträgt.

Bei einem Versuch, bei dem wir keine Impfkristalle zur Verfügung hatten, erhielten wir nach längerem Stehen in Petroläther und häufigem Kratzen eine Kristallabscheidung, die bei 93 bis 95° schmolz. Im Gemisch mit Laserpitinkristallen von *Morgenstern* (Schmp. 115 bis 117°) stieg der Schmp. auf 115 bis 117°. Eine Lösung der Kristalle vom Schmp. 93 bis 95° wurde mit Laserpitin von *Morgenstern* geimpft. Die so erhaltenen Kristalle schmolzen bei 115 bis 117°.

HV.-Destillation des Laserpitins. 0,2 g Laserpitin wurden bei 165 bis 170° (Luftbad) und 0,02 Torr destilliert. Es ging völlig farblos und ohne Rückstand über. Es wurde geimpft und bei 80° kristallisieren gelassen. Schmp. 115 bis 116°. Mischschmp. mit nicht destilliertem Laserpitin 115 bis 116°. $[\alpha]_{16}^D = +118,0^\circ$ ($c = 6,24$, ungelöstes Laserpitin in absol. Äthanol, 1-dm-Rohr). $[\alpha]_{16}^D = +118,6^\circ$ ($c = 6,21$, destilliertes Laserpitin in absol. Äthanol, 1-dm-Rohr).

$C_{26}H_{40}O_7$. Ber. C 67,20, H 8,68.

$C_{25}H_{38}O_7$. Ber. C 66,62, H 8,50. Gef. C 66,42, 66,66, H 8,70, 8,75.

Tetrahydrolaserpitin.

4 g Laserpitin wurden in Eisessig gelöst und mit 0,7 g aushydrierter Pd-Tierkohle bei 16° und 755 mm Druck hydriert. Nach einer Aufnahme von 429 ml Wasserstoff (ber. für 2 Doppelbindungen 424 ml) kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Hydrierungsprodukt bei 165 bis 170° (Luftbad) und 0,01 Torr destilliert. Ausbeute 3,976 g. Der Schmp. lag bei 91 bis 92°. Nach *Morgenstern*³ 92 bis 96°.

Spaltung des Tetrahydrolaserpitins mit CH_3ONa .

3,976 g Tetrahydrolaserpitin wurden in 50 ml einer 3%igen CH_3ONa -Lösung gelöst. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad färbte sich die Lösung rotbraun und es trat ein eigentümlicher Geruch auf. Nach kurzem Erwärmen wurde mit 20 ml Wasser versetzt, 2 Tage bei 15 bis 20° stehen gelassen und nach dieser Zeit der Alkohol abdestilliert. Das gefärbte Destillat gab bei Zusatz von Semicarbazid keine Fällung.

Nachdem der Alkohol entfernt war, wurde mit 10 ml konz. HCl angesäuert und das Wasser abdestilliert. Ein dunkelbraunes Öl blieb hierbei zurück. Das wäfr. Destillat mit den flüchtigen Säuren wurde mit Äther extrahiert und der Rückstand des Ätherauszuges bei 70 bis 90° Badtemp. und 10 Torr destilliert, wobei 1,549 g Säure zu gewinnen waren. Die Neutralisation dieser Menge verlangte 11,70 ml einer 3%igen CH_3ONa -Lösung, die in 1 ml 0,0288 g Na enthielt. Das aus dem Verbrauch ermittelte

Äquivalentgewicht beträgt somit 105,7. Für Methyläthyllessigsäure berechnet: $\bar{A} = 102,1$.

Die von der Titration zurückgewonnene Säure wurde mit 2,404 g destilliertem Phenylhydrazin 2 Stdn. auf 140° im N₂-Strom erhitzt. Es resultierte ein kristallisiertes Phenylhydrazid, das nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 98 bis 99° schmolz und im Gemisch mit synthetischem Methyläthyllessigsäurephenylhydrazid keine Depression ergab.

Spaltung des Laserpitins mit CH₃ONa.

4 g Laserpitin wurden mit 50 ml 3%iger CH₃ONa-Lösung und 50 ml Wasser versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Wir arbeiteten, wie oben angegeben, auf und erhielten dabei 1,766 g Angelikasäure (Schmp. 43 bis 44°). Ber. 1,778 g. Mischschmp. mit synthetischer Angelikasäure 42 bis 44°.

Bei diesem sowie bei weiteren Verseifungsversuchen mit CH₃ONa konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen neben Angelikasäure Laserol nur als braunes Öl erhalten werden, das im Hochvak. u. Zers. destillierte.

Weitere Spaltversuche des Laserpitins.

a) Mit NH₃. 1 g Laserpitin wurde mit 15 ml 25%igem NH₃ im Bombenrohr 5 Stdn. auf 100 bis 120° im Schüttelofen erhitzt. Das Laserpitin konnte in einer Ausbeute von 85,6% unverändert zurückgewonnen werden, während neben einer geringen Menge Angelikasäure etwas Öl auftrat.

Bei der Einwirkung von NH₃ auf Laserpitin unter milderer Bedingungen (Zimmertemp.) tritt überhaupt keine Umsetzung ein.

b) Mit rauchender HBr. 0,5 g Laserpitin erhitzten wir im Bombenrohr 13 Stdn. mit 1 ml bei 0° gesättigter HBr auf 50° im Schüttelofen. Das tiefrot gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit Äther verdünnt, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei 0,01 Torr destilliert. Bei 180° (Luftbad) ging ein zähflüssiges Öl über, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

c) Mit CH₃MgJ nach Grignard. Auf 4,3 g Mg-Spähne wurden 25 g Methyljodid in 70 ml absol. Äther gelöst, zugetropft, 2 Stdn. am Wasserbad zum Sieden erhitzt und diesem Reaktionsgemisch eine Lösung von 1 g Laserpitin in 30 ml absol. Äther portionenweise zugefügt. Nach 3stündigem Erhitzen und 12 Stdn. Stehenlassen versetzten wir vorsichtig mit Wasser, säuerten mit HCl an und extrahierten mit Äther. Der Äther wurde getrocknet und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert, wobei wir 2 Fraktionen abnahmen: eine, die bei 120° Badtemp. als dunkelgrünes Öl überging und die Hauptfraktion, die zwischen 150 bis 170° Badtemp. destillierte. Ausbeute der höher siedenden Fraktion: 0,3635 g. Ein kristallisiertes Produkt konnte nicht erhalten werden.

d) Ozonisation. 1 g Laserpitin wurde in wenig Chloroform gelöst, mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt und bei einer Stromgeschwindigkeit von 15 l pro Std. mit 7%igem Ozon-Sauerstoffgemisch 1/2 Std. behandelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels zersetzten wir das Ozonid nach Whitmore⁵. Dabei löste sich das Reaktionsprodukt völlig in Wasser. Aus dem ätherischen Auszug der wäbr. Lösung schieden sich schöne weiße Kristalle aus, die nach dem Destillieren (0,01 Torr, 160 bis 170° Badtemp.) bei 189 bis 193° schmolzen.

⁵ F. C. Whitmore und J. M. Church, J. Amer. chem. Soc. 54, 3710 (1932).

Diese Verbindung löst sich in Wasser relativ gut, ist in Benzol mäßig und in Äther bzw. Petroläther schwer löslich. Der Schmp. ist sehr unscharf, auch nach mehrmaligem Umlösen und Destillieren. Bei 172° tritt bereits leichtes Sintern ein. Die Verbindung löst sich in Lauge unter Gelbbraunfärbung. Beim Ansäuern hellt sich die Farbe auf; extrahiert man mit Äther, so erhält man einen braunen Sirup, der nicht mehr kristallisiert.

$C_{15}H_{26}O_5$. Ber. C 62,89, H 9,16.

$C_{16}H_{28}O_5$. Ber. C 63,95, H 9,40. Gef. C 62,95, H 9,14.

Versuch einer Resynthese von Tetrahydrolaserpitin.

0,05 g Laserol, erhalten durch die Ozonisation des Laserpitins, wurden mit überschüssigem Methyläthyllessigsäurechlorid versetzt und das Gemisch im Metallbad auf 100° erhitzt. Nach 4stünd. Erhitzen entfernten wir bei 12 Torr und 120° Badtemp. das überschüssige Säurechlorid und trieben den Rest im Hochvak. über. Bei 0,015 Torr und 175 bis 180° destillierte ein gelbes Öl, das sich leicht in Petroläther löste und durch Abkühlen mit einer Kältemischung (Kohlensäure-Aceton) trotz Animpfen mit Tetrahydrolaserpitin nicht kristallisiert erhalten werden konnte.

$C_{25}H_{40}O_6$. Ber. C 68,76, H 9,24. Gef. C 68,71, H 9,14.

Die aus den Analysendaten errechnete Zusammensetzung würde ein Tetrahydrolaserpitin besitzen, aus dem 1 Molekül Wasser ausgetreten ist.

Versuch zur Semicarbazonbildung.

1 g Laserpitin wurde in 20 ml Methanol gelöst, mit einer wäbr. konz. Lösung von 0,566 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,462 g Na-acetat versetzt und nach 24 Stdn. mit Wasser versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle erwiesen sich durch Schmp. und Mischschmp. als unverändertes Laserpitin.

Oxydation des Laserpitins mit rauchender Salpetersäure.

1 g Laserpitin wurde in 25 ml rauchender HNO_3 eingetragen, wobei Erwärmung auf 50° eintrat. Nach 3 Wochen Stehen bei 15 bis 20° verdampften wir die HNO_3 im Exsikkator über verd. KOH. Es blieb ein gelbes Harz zurück, das bei der Behandlung mit Wasser in einen weißen, amorphen Niederschlag überging, der sich im Hochvak. nicht destillieren ließ. Es wurde unter Rotfärbung mit verd. NH_3 gelöst, mit $CaCl_2$ die Oxalsäure gefällt und sauer mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand sublimierte zum Teil bei 1 Torr und 150° (Luftbad), wurde aber als Oxalsäure erkannt.

Oxydation des Laserpitins mit Chromsäure.

1 g Laserpitin wurde in 140 ml konz. H_2SO_4 und 160 ml Wasser kalt gelöst, zum Sieden erhitzt und eine Lösung von 3 g CrO_3 in 20 ml Wasser nach und nach zugegeben. Die flüchtigen Reaktionsprodukte trieben wir am absteigenden Kühler über. Das Destillat gab mit Semicarbazidchlorhydrat einen kristallisierten Niederschlag. Schmp. nach dem Umlösen aus Eisessig 281°. Mischschmp. mit synthetischem Diacetylsemicarbazon 282 bis 283°.

Oxydation des Laserols mit Bleitetraacetat.

0,1 g Laserol, erhalten durch Ozonisation des Laserpitins, wurde in 20 ml absol. Benzol soweit als möglich gelöst und mit 0,15 g Bleitetraacetat

unter heftigem Schütteln versetzt. Nach 20 Stdn. Schütteln wurde vom ausgeschiedenen Bleidiacetat abfiltriert und eine konz. wäßr. Lösung von 0,1 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,12 g Na-acetat zugesetzt. Beim weiteren Schütteln schied sich eine geringe Menge weißer Kristalle ab. Das Benzol wurde im Vak. vertrieben und die wäßr. Schicht mit Äther extrahiert. Nach dem Umlösen aus Methanol schmolz das Produkt bei 205° u. Zers. Im Gemisch mit Acetol-semicarbazon trat keine Depression auf. Da es sich nur um Zersetzungsschmp. handelt und Acetoin-semicarbazon bei der gleichen Temp. u. Zers. schmilzt, weitere Untersuchungen aber bei den geringen Substanzmengen nicht möglich waren, bedarf dieser Befund einer weiteren Überprüfung.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *F. Kuffner* am hiesigen Institut ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Analysenzahlen des Laserpitins veranlaßten uns, die Bruttoformel desselben auf $C_{25}H_{38}O_7$ zu ändern. Im Laserpitin sind nur zwei Doppelbindungen, die in den Angelikasäuren lokalisiert sind, enthalten. Eine CO-Gruppe ließ sich mit entsprechenden Reagenzien nicht nachweisen. Die Anwesenheit einer Laktongruppe konnte nicht sicher gestellt werden. Es bleibt also die Funktion von drei Sauerstoffatomen fraglich. Bei der Ozonolyse wurde sehr wahrscheinlich das kristallisierte „native“ Laserol aufgefunden, dem die Bruttoformel $C_{15}H_{28}O_5$ zukommt. Als CrO_3 -Oxydationsprodukt des Laserpitins konnte eindeutig Diacetyl isoliert werden, das wahrscheinlich von den beiden Angelikasäuren herrührt.