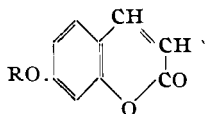


# 281. Ernst Späth und Friedrich Vierhapper: Über die Konstitution des Umbelliprenins (XXXIX. Mitteil. über natürliche Cumarine).

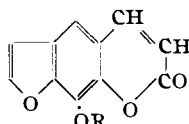
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 11. Juli 1938.)

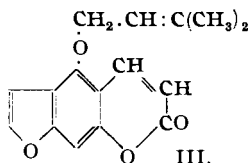
Während das einzige bisher als Naturstoff aufgefundene Monooxycumarin, das Umbelliferon (7-Oxy-cumarin, Ia) sowie sein Methyläther (Herniarin, Ib) in einer Reihe von Pflanzen angetroffen wurden, ist von komplizierteren Derivaten des 7-Oxy-cumarins nur noch in jüngster Zeit das Skimmin als Umbelliferonglucosid (Ic)<sup>1)</sup> aufgeklärt worden. Weder der  $\gamma,\gamma$ -Dimethyl-allyl- noch der Geranyl-äther des Umbelliferons konnte vorläufig im Pflanzenreich entdeckt werden, obwohl andere phenolische Cumarine gar nicht selten in Form dieser Äther auftreten. Als  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallyläther sind das Imperatorin (IIa)<sup>2)</sup> und das Isoimperatorin (III)<sup>3)</sup> bekannt geworden, und E. Späth und P. Kainrath<sup>4)</sup> gelang die Aufklärung des Bergamottins (IV) aus dem Bergamottöl als Geranyläther des Bergaptols. Dabei ist noch zu bemerken, daß das Mengenverhältnis zwischen Phenol und Äther in der Droge oft stark zugunsten des Äthers liegt: so findet sich z. B. in der Droge Semen Angelicae mehr als 150-mal soviel Imperatorin (IIa) als an dem zugehörigen (hier überhaupt das erstmal als Naturstoff entdeckten) Phenol Xanthotoxol (IIb).



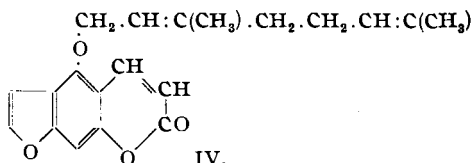
- I. a: R = H  
 b: R = CH<sub>3</sub>  
 c: R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>



- II. a: R = CH<sub>2</sub>.CH:C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 b: R = H

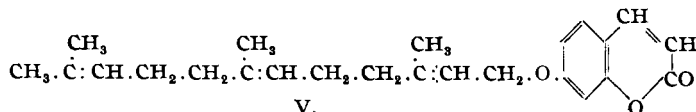


III.



IV.

Die Untersuchung der Droge Semen Angelicae ist von uns so weit gebracht worden, daß wir bald darüber zusammenfassend berichten werden. Hier soll vorerst über die Isolierung und Bearbeitung eines neuen Naturstoffs gesprochen werden, dem wir den Namen Umbelliprenin gegeben und die Konstitution eines Umbelliferon-farnesyläthers (V) zugesprochen haben.



V.

<sup>1)</sup> E. Späth u. O. Neufeld, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **57**, 535 [1938].

<sup>2)</sup> E. Späth u. H. Holzen, B. **66**, 1137 [1933].

<sup>3)</sup> E. Späth u. L. Kahovec, B. **66**, 1146 [1933].

<sup>4)</sup> B. **70**, 2272 [1937].



ferons bei einem quantitativ durchgeführten Versuch entspricht gut einem Ätherrest von 15 C-Atomen. Der laugeunlösliche zweite Spaltkörper stellte ein farbloses, intensiv, aber nicht unangenehm riechendes Öl dar, das im 1-mm-Vak. unzersetzt bei 100—115° übergetrieben werden kann. Die Mikrohydrierung dieses Produktes (Methode von H. Bretschneider und G. Burger<sup>5)</sup>) mit Pd-Mohr in Eisessig zeigte jedoch eindeutig, daß es sich hier um kein einheitliches Produkt handeln kann.

Hingegen werden bei der Mikrohydrierung von Umbelliprenin genau 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen, gemäß den 3 Doppelbindungen des Farnesyl-Restes, zu denen noch die Cumarin-Doppelbindung kommt.

Wir waren selbstverständlich bemüht, den ätherbildenden Alkohol in Form eines krystallisierenden Derivates zu fassen, da die zur Verfügung stehende Menge des Naturstoffs zu gering war, um eindeutige Abbaureaktionen durchzuführen. Von Farnesol ist zurzeit nur ein krystallisiertes Derivat bekannt, der von T. Reichstein<sup>6)</sup> beschriebene Ester der Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäure mit dem Schmp. 37—43°. Diese Verbindung schien uns für die Identifizierung von Farnesol wegen des unscharfen Schmelzpunktes nicht sehr geeignet, und da der bei Geraniol gut bewährte Diphenyl-carbaminsäureester im Falle des Farnesols nur ein öliges Produkt darstellt, versuchten wir mit Erfolg, Farnesol und Di- $\beta$ -naphthyl-carbaminsäurechlorid in Pyridin zu kondensieren. Es wurde ein krystallisiertes, aber nicht destillierbares Produkt vom Schmp. 70—71° erhalten, dessen Analyse gut mit der Formel  $C_{36}H_{39}O_2N$  übereinstimmte. Dieses Derivat konnte auch aus einem Farnesol-Präparat gewonnen werden, das 1 Stde. mit Eisessig auf 110—120° erhitzt und anschließend 30 Min. mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge auf dem Wasserbad gekocht worden war.

Während nun das Bergamottin (IV) durch bloßes Erhitzen mit Eisessig an der Ätherbindung gespalten wird, ist dies beim Umbelliprenin nicht der Fall. Von 51 mg Umbelliprenin, die 1 Stde. mit Eisessig auf 110—120° erhitzt worden waren, konnten 49 mg unverändert zurückgewonnen werden. Ebenso wenig aber, wie reines Farnesol nach der Behandlung mit Eisessig und Schwefelsäure noch als Dinaphthyl-carbaminsäureester gefaßt werden kann, ist es möglich, durch Spaltung von Umbelliprenin mit eben diesen Agenzien zu unverändertem Farnesol zu kommen. Daher ist es auch verständlich, daß das zur Identifizierung von Farnesol vielfach benützte Farnesal-semicarbazon in unserem Falle nicht erhalten wurde.

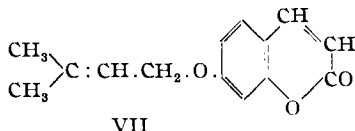
Durch die Analysen und die quantitative Umbelliferonbestimmung muß die Annahme einer Seitenkette von 15 C-Atomen im Umbelliprenin als gesichert gelten. Die Spaltung der Verbindung mittels Eisessigs und Schwefelsäure unter Bildung des phenolischen Cumarins Umbelliferon beweist, daß Ätherbindung vorliegt, wie sie uns auch im Imperatorin (IIa), Isoimperatorin (III) und Bergamottin (IV) entgegentritt. Das durch die Hydrierung bewiesene Vorhandensein von 3 Doppelbindungen in der Seitenkette läßt die Annahme, daß wahrscheinlich Farnesol als veräthernder Alkohol auftritt, durchaus einleuchtend erscheinen. Nicht nur, daß Farnesol ein häufig auftretendes Naturprodukt vorstellt, hat auch die bisherige Erforschung der

<sup>5)</sup> Chem. Fabrik 10, 124 [1937].

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta 9, 805 [1926].

natürlichen Cumarine gezeigt, daß Isoprenreste überaus häufig als Bausteine in den Seitenketten auftreten. So ist ja bereits im Ammoresinol (VI)<sup>7)</sup> eine — allerdings nicht ätherartig verknüpfte — Seitenkette von 15 C-Atomen bekannt geworden, die aus 3 Isoprenresten aufgebaut gedacht werden kann; im Falle des Ammoresinols konnte die Farnesylstruktur der 15-gliedrigen Seitenkette experimentell einwandfrei sichergestellt werden. Eine starke Stütze findet unsere nicht streng bewiesene Anschauung von der Farnesylstruktur des Umbelliprenins in der C-Methylbestimmung nach R. Kuhn und H. Roth<sup>8)</sup>, die eindeutig die Anwesenheit von 3 seitenständigen Methylgruppen bewies. Damit dürfte das Umbelliprenin der erste bisher aufgefundene Naturstoff sein, in dem ein Äther des Farnesols vorliegt.

Versuche, die Konstitution des Umbelliprenins auf synthetischem Wege zu klären, haben nicht zum Erfolg geführt. Wir haben vorerst durch Einwirkung von  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-allylbromid auf Umbelliferonnatrium den  $\gamma, \gamma$ -Dimethyl-allyläther des Umbelliferons als eine bei 70—71° schmelzende Verbindung (VII) erhalten. Schon in diesem einfacheren Falle war die Ausbeute unbefriedigend. Bei dem Versuch, in analoger Weise zum Farnesyläther des Umbelliferons zu gelangen, wurde wohl eine in 0.5-proz.



Kalilauge unlösliche, im Hochvakuum destillierbare Substanz erhalten, die jedoch nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte; vielleicht haben hier auch die bekannten präparativen Schwierigkeiten eine Rolle gespielt, die sich der Darstellung von reinem Farnesylbromid entgegenstellen<sup>9)</sup>.

### Beschreibung der Versuche.

#### Isolierung des Umbelliprenins aus Samen Angelicae.

1785 g von fein pulverisiertem Samen Angelicae (von Angelica Archangelica L. von Caesar & Loretz in Halle/Saale) wurden 67 Stdn. im automatischen Extraktionsapparat mit Äther extrahiert. Nachdem der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert worden war, wurde der Rückstand mit 1 l tiefsiedendem Petroläther 5 Min. intensiv geschüttelt und 21 Stdn. in den Eisschrank gestellt. Hierauf wurde die Petrolätherlösung durch Faltenfilter abfiltriert und mit Petroläther reichlich nachgewaschen. Die Petrolätherlösung wurde nun eingedampft und der Rückstand mit 600 ccm 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stde. unter oftmaligem Umschwenken bei 20° stehengelassen. Die mit 2 l Wasser versetzte Lösung wurde ausgeäthert, der

<sup>7)</sup> E. Späth, A. Simon u. J. Lintner, B. **69**, 1656 [1936].

<sup>8)</sup> F. Pregl u. H. Roth, „Die quantitative organische Mikroanalyse“, 246 ff. [1935].

<sup>9)</sup> P. Karrer, Helv. chim. Acta **14**, 82 [1931].

wäßrig-alkalische Anteil mit 40 ccm Eisessig versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach neuerlichem Ausäthern konnte die wäßrige Lösung nunmehr verworfen werden, die ätherische Schicht hingegen wurde so lange mit 0.5-proz. wäßriger Kalilauge durchtropft, bis eine mit Salzsäure (1:1) angesäuerte Probe der abgelassenen wäßrigen Lösung nur mehr eine geringe Trübung zeigte. Jetzt wurde die ätherische Lösung noch einmal mit Wasser ausgeschüttelt, mit NaCl getrocknet und vorsichtig eingedampft. Der Rückstand (12 g) gab in diesem Stadium der Aufarbeitung aus Petroläther noch keine ordentliche Krystallisation; deshalb mußte die oben beschriebene Lactontrennung wiederholt werden (angewandte Mengen: 100 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge, 6 ccm Eisessig, Ausb. 4.5 g).

Die so erhaltene Cumarinfraktion wurde bei 0.01 mm im Sublimierrohr fraktioniert: bis 160° (Luftbad) ging eine hellgelbe, z. Tl. krystallisierende Fraktion über, von 180—200° ein rot- bis schwarzbraunes Öl. Dieses wurde mit Äther aufgenommen, der Äther abgedampft, der Rückstand 6-mal mit tiefsiedendem Petroläther ausgekocht und die Petrolätherlösung weitgehend eingengt. Aus dieser Lösung wurde die reinste Umbelliprenin-Fraktion erhalten. Alles in allem konnten aus dem untersuchten Destillat 0.727 g Umbelliprenin, 0.114 g Bergapten und 0.265 g Imperatorin sowie eine ganz geringe Menge Alloimperatorin isoliert werden. Umbelliprenin bildet, aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, farblose Krystalle, die bei 61—63° schmelzen. Es ist in Methanol und in Aceton optisch inaktiv.

3.354 mg Sbst.: 9.720 mg CO<sub>2</sub>, 2.475 mg H<sub>2</sub>O. — 4.546 mg Sbst.: 3.41 ccm  $n_{D}^{100}$ -NaOH (C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 78.64, H 8.26, C.CH<sub>3</sub> 22.15. Gef. C 79.04, H 8.26, C.CH<sub>3</sub> 20.27.

### Konstitutionsermittlung des Umbelliprenins.

0.0670 g Umbelliprenin wurden mit 2 ccm Eisessig und einem Tropfen konz. Schwefelsäure in einem Schliffgefäßchen 70 Stdn. bei 20° stehengelassen. Zu dieser Lösung wurde eine gesättigte wäßrige Lösung von 84 mg wasserfreiem Natriumacetat hinzugefügt und 61 Stdn. im Exsiccator bei 20 mm stehengelassen. Hierauf wurde der eingedampfte, rötlichbraune Rückstand mit 6 ccm 5-proz. methanolischer Kalilauge versetzt, 1½ Stdn. bei 20° aufbewahrt, mit Wasser verdünnt, im Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt und nach dem Absitzen die ätherische Lösung (A) 2-mal mit wenig 0.5-proz. wäßriger Lauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden mit HCl (1:5) angesäuert, mit Äther 70 Stdn. im Extraktor extrahiert und der Auszug bei 0.01 mm fraktioniert. Die Hauptmenge bildeten kleine Krystalle, die bei 160—170° (Luftbad) sublimierten. Ihre Menge betrug 0.0308 g, d. s. 45.97% der Einwaage. Ber. für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: 44.24% Umbelliferon. Nach neuerlicher Sublimation zeigten diese Krystalle den Schmp. 232° und gaben in der Mischprobe mit Umbelliferon keine Depression.

Bei der Methylierung mit Diazomethan entstand Herniarin (Ib) vom Schmp. 115—117°, das gleichfalls durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Die ätherische Lösung (A) wurde nach der Laugenbehandlung mit NaCl getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei 1 mm und 110—115° (Luftbad) als farblose Flüssigkeit übergetrieben. 2.554 mg davon wurden nach der

Methode von Bretschneider und Burger mikrohydriert; sie nahmen bei 18.1° und 718.5 mm (korr. Druck) 391 cmm H<sub>2</sub> auf (ber. für Farnesol 872 cmm, für Farnesylacetat 733 cmm).

14.591 mg Umbelliprenin wurden in Eisessig mit Pd-Mohr mikrohydriert. Aufgenommen wurden 4064 cmm Wasserstoff, ber. für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: 4020 cmm (723.1 mm korr., 19.2°). Das Octahydro-umbelliprenin wurde durch Abfiltrieren des Palladiums und Eindampfen des Eisessigs im Vak. isoliert und im Hochvakuum bei 150–180° (Luftbad) als schwach gelbliches Öl übergetrieben, das nicht krystallisierte.

#### Weitere Versuchsergebnisse.

0.424 g Farnesol wurden mit 0.637 g Di- $\beta$ -naphthyl-carbaminsäurechlorid<sup>10)</sup> versetzt, mit 25 Tropfen reinstem Pyridin angefeuchtet und die Mischung 2½ Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther und Wasser gemischt, geschüttelt und die ätherische Lösung 5-mal mit 0.5-proz. HCl, dann einmal mit 1-proz. Sodalösung durchgeschüttelt, über NaCl getrocknet, abfiltriert und abgedampft. Der exsiccatorrockne Rückstand wurde mit tiefsiedendem Petroläther extrahiert und diese Lösung stark eingeeengt. Nach eintägigem Stehen im Eisschrank wurde das Di- $\beta$ -naphthyl-farnesylurethan abgesaugt und mehrmals aus Petroläther umgelöst. Schmp. 70–71°. Zur Analyse wurde 4 Stdn. bei 50° und 10 mm getrocknet. Die Verbindung läßt sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt übertreiben.

3.674 mg Sbst.: 11.300 mg CO<sub>2</sub>, 2.640 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 83.51, H 7.60. Gef. C 83.88, H 8.04.

Zur Synthese des  $\gamma,\gamma$ -Dimethyl-allyläthers des Umbelliferons wurden 0.5 g Umbelliferon in etwa 500 ccm absol. Äther gelöst, mit 1.5 ccm einer Lösung von 5 g Na in 100 ccm absol. Methanol versetzt und die ätherische Lösung, aus der das Natriumsalz des Umbelliferons als gelbe Verbindung ausfiel, auf dem Wasserbade vom Äther völlig befreit. Nun wurde 1 ccm  $\gamma,\gamma$ -Dimethyl-allylbromid zugesetzt und die Mischung 22 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurden die Reaktionsprodukte mit Äther und Wasser aufgenommen, getrennt und die ätherische Schicht so oft mit 0.5-proz. wäßriger Lauge durchgeschüttelt, bis das Verschwinden der Fluoreszenz die restlose Entfernung des Umbelliferons anzeigte. Der Äther wurde noch 1-mal mit Wasser gewaschen, mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ging als hellgrünes Öl bei 0.01 mm und 150–170° (Luftbad) über. Es wurde in Äther gelöst, mit 0.5-proz. Lauge ausgeschüttelt und der Ätherrückstand neuerlich im Hochvakuum destilliert. Das so erhaltene Produkt gab nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther unter Druck schließlich farblose Krystalle, die nach völliger Reinigung bei 70–71° schmolzen.

<sup>10)</sup> R. Stollé, Journ. prakt. Chem. [2] 117, 199 [1927].