

standekommens einer Bindung zwischen dem Darm-Erepsin und einem Dipeptid oder einer Amino-säure, durch die Ergebnisse des Münchener Laboratoriums voll bestätigt worden sind. Zum erstenmal ist also in der Arbeit von Josephson und Euler „die Bindung Enzym-Substrat auf eine rein chemische Reaktion zwischen bestimmten, experimentell nachgewiesenen Atomgruppen sowohl im Enzym wie im Substrat“ zurückgeführt worden.

### 193. F. Wessely und E. Demmer: Die Konstitution des Fraxetins.

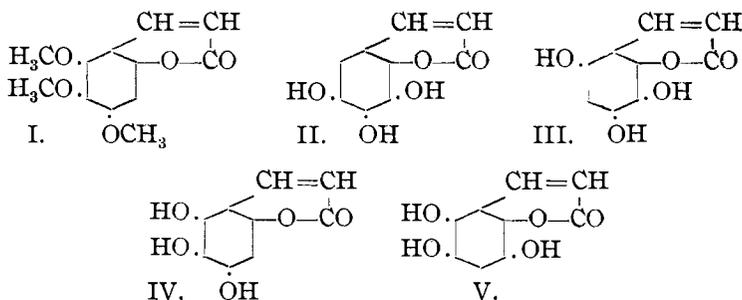
[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. April 1928.)

Fraxetin, das Aglucon des hauptsächlich in der Rinde von *Fraxinus excelsior* vorkommenden Glucosides Fraxin<sup>1)</sup> wurde durch die Untersuchungen von Salm-Horstmar und Rochleder<sup>2)</sup> bekannt. Körner und Biginelli<sup>3)</sup> haben später gezeigt, daß Fraxetin ein Monomethyläther eines Trioxy-cumarins ist, ohne die genaue Konstitution anzugeben. Auch spätere Untersuchungen haben keine Entscheidung über die Struktur dieser Verbindung erbracht.

Biginelli<sup>4)</sup> hat nach der Pechmannschen Cumarin-Synthese ein Trimethoxy-cumarin dargestellt, dem er die Konstitution I zuschrieb, das aber von dem Dimethyl-fraxetin, das Körner und Biginelli aus Fraxetin erhielten, verschieden ist. Bargellini<sup>5)</sup> erhielt durch Oxydation von Dimethyl-daphnetin mit  $K_2S_2O_8$  unter Eintritt einer Hydroxylgruppe einen Dimethyläther eines Trioxy-cumarins, dessen Konstitution aber nicht eindeutig festgelegt wurde.

Für das Fraxetin sind 12 verschiedene Strukturen möglich, da jedem der 4 in Frage kommenden Trioxy-cumarine II—V je 3 Monomethyläther entsprechen.



Es war also zunächst die Konstitution des dem Fraxetin entsprechenden Trioxy-cumarins und als nächster Schritt die Stellung der Methoxylgruppe festzustellen.

Wird das Dimethyl-fraxetin in die entsprechende Tetramethoxy-zimtsäure übergeführt und diese der Oxydation mit  $KMnO_4$  unterworfen,

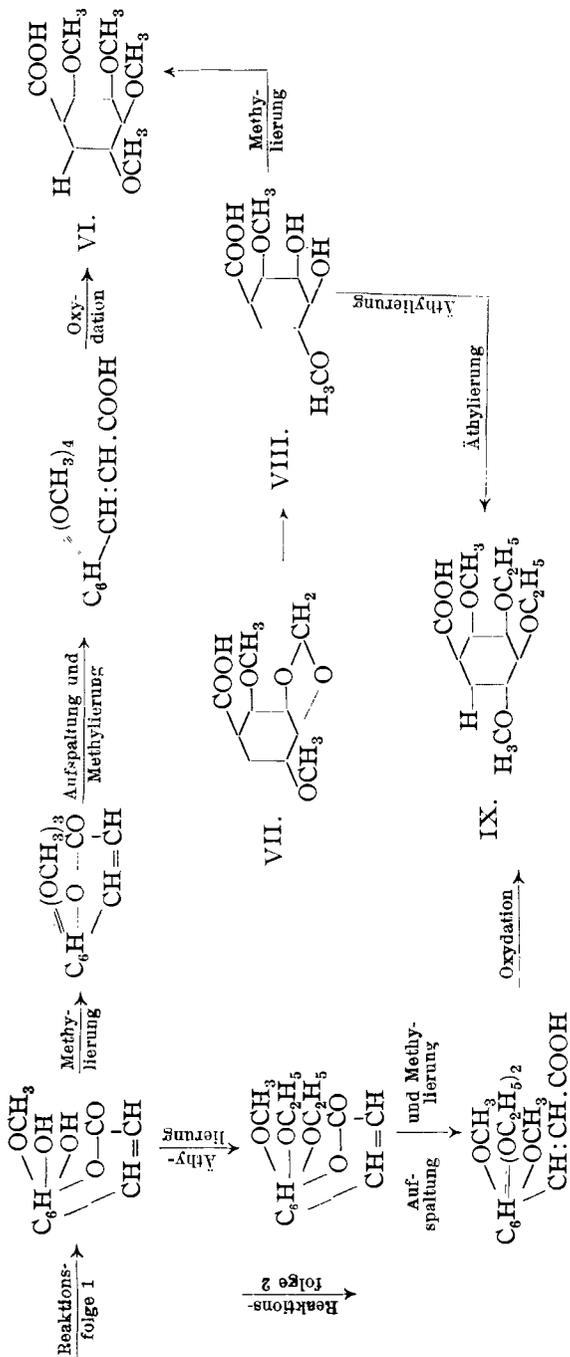
1) Salm-Horstmar, Pogg. Ann. **100**, 607 [1857].

2) Salm-Horstmar, Pogg. Ann. **107**, 327 [1859]; Rochleder, Pogg. Ann. **107**, 331 [1859].

3) Gazz. chim. Ital. **21**, II 452 [1891].

4) Gazz. chim. Ital. **25**, II 365 [1895].

5) Gazz. chim. Ital. **46**, I 249 [1916].



so entsteht nach der Reaktionsfolge I eine Tetramethoxy-benzoessäure VI. Diese ist nach ihren Eigenschaften identisch mit der 2.3.4.5-Tetramethoxybenzoessäure, die Bignami und Testoni<sup>6)</sup> aus Petersilienöl durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  erhielten.

Wir haben die 2.3.4.5-Tetramethoxybenzoessäure aus Apiossäure (VII) erhalten, deren Konstitution nach den Untersuchungen von Ciamician, Silber und Thoms<sup>7)</sup> feststeht. Apiossäure wurde nämlich unter Aufspaltung der Methylendioxygruppe nach dem Verfahren von Späth und Qietensky<sup>8)</sup> in die 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxybenzoessäure (VIII) und diese durch vollständige Methylierung in die 2.3.4.5-Tetramethoxybenzoessäure (VI) übergeführt.

Die völlige Übereinstimmung aller Eigenschaften der aus Apiossäure erhaltenen 2.3.4.5-Tetramethoxybenzoessäure mit der Abbausäure aus Fraxetin beweist, daß dem Aglucon eine der 3 möglichen Formen eines Monomethyläthers des Trioxy-cumarins (II) zukommen muß.

Die Stellung der Methoxylgruppe konnte ebenfalls sichergestellt werden: Fraxetin wird äthylirt und das entstandene Diäthyl-fraxetin zur Di-

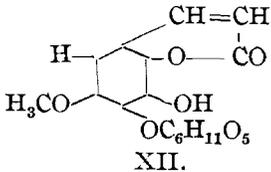
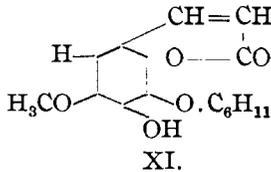
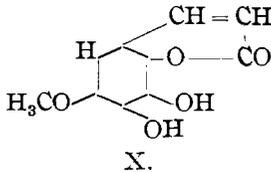
<sup>6)</sup> Gazz. chim. Ital. **30**, I 245 [1900].

<sup>7)</sup> G. Ciamician und P. Silber, B. **23**, 2283 [1890]; H. Thoms, B. **36**, 1714 [1903].

<sup>8)</sup> B. **60**, 1882 [1927].

methoxy-diäthoxy-benzoesäure (IX) abgebaut (Reaktionsfolge 2). Äthylirt man andererseits die schon früher genannte 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-benzoesäure (VIII), so erweist sich die so erhaltene 2.5-Dimethoxy-3.4-diäthoxy-benzoesäure (IX) als identisch mit der Abbau-säure aus dem Diäthyl-fraxetin.

Dem Fraxetin muß somit im Hinblick auf den Abbau nach der Reaktionsfolge 2 die Konstitution X zukommen. Dieses Aglucon leitet sich also — wie die wenigen anderen, bis jetzt in der Natur aufgefundenen Derivate von Tetraoxy-benzolen — von dem 1.2.3.4-Tetraoxy-benzol, dem Apionol, ab.



Für das Glykosid Fraxin bleiben nach unseren Ergebnissen nur mehr die Konstitutionsformeln XI und XII zur Diskussion. Wir werden in Kürze über die Versuche, die eine Entscheidung herbeiführen werden, berichten.

### Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung des Fraxins aus Eschenrinde werden wir in einer späteren Mitteilung beschreiben.

Fraxetin wurde durch Hydrolyse von Fraxin mit verd. Schwefelsäure oder Salzsäure bei Wasserbad-Temperatur dargestellt. Aus wäßrigem Alkohol krystallisiert es in plättchen-förmigen Krystallen, die bei 0.5 mm und 100° getrocknet wurden. Beim Trocknen werden die ursprünglich schwach gelb gefärbten Krystalle farblos. Schmp. 227—228° unter Braunfärbung, nachdem sich die Substanz schon von 150° an gelb gefärbt hat.

4.997 mg Sbst.: 10.58 mg CO<sub>2</sub>, 1.885 mg H<sub>2</sub>O. — 1.969 mg Sbst.: 2.145 mg AgJ.  
 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> = C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>). Ber. C 57.69, H 3.88, OCH<sub>3</sub> 14.91.  
 Gef. „ 57.76, „ 4.22, „ 14.39.

### Dimethyl-fraxetin.

Diese Verbindung, die Körner und Biginelli durch Methylierung von Fraxetin mit Jodmethyl erhielten, stellten wir durch Einwirkung von Diazomethan in fast quantitativer Ausbeute dar. Die Eigenschaften stimmen mit den Angaben der genannten Forscher überein. Schmp. 103—104°. Destilliert bei 0.2 mm und 90—100°.

Abbau zur Tetramethoxy-benzoesäure: 0.4 g Dimethyl-fraxetin wurden mit einer Lösung von 2 Mol. Natrium in absol. Methylalkohol in einer Bombe 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 3 Mol. Jodmethyl zugefügt und weitere 6 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Methylalkohols wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Den Rückstand der ätherischen Lösung, der den Tetramethoxy-zimtsäure-methylester enthält, kocht man mit dem Doppelten der berechneten Menge 1-n. NaOH bis zur Lösung. In die alkalische Lösung wurde CO<sub>2</sub> eingeleitet und ausgeäthert. Zur Isolierung der Zimtsäure wird dann die bicarbonat-alkalische Lösung angesäuert und mit Äther erschöpft. Die so gewonnene Tetramethoxy-zimtsäure haben wir nicht weiter gereinigt, sondern mit

1-n. NaOH titriert und mit der auf die verbrauchte Menge NaOH berechneten Menge verd.  $\text{KMnO}_4$ -Lösung oxydiert. Das  $\text{KMnO}_4$  wurde in mehreren Portionen bei Zimmer-Temperatur zugefügt und später auf  $50-60^\circ$  erwärmt. Nach dem Einleiten von gasförmigem  $\text{SO}_2$  wurde angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 0.2 g eines langsam erstarrenden Öles zurück, das teils aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert, teils bei 0.2 mm und  $90-100^\circ$  destilliert wurde. Aus wäßrigem Alkohol schießt die Säure bei langsamem Eindunsten in schönen, farblosen Nadeln an, die nach dem Trocknen im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei  $87.5^\circ$  nach vorherigem Sintern schmelzen (Fraktion A). Aus der Mutterlauge krystallisierten weitere Mengen der gleichen Verbindung vom Schmp.  $87.5^\circ$  (Fraktion B). Die destillierte Säure schmolz bei  $85^\circ$  (Fraktion C). Die Analyse sämtlicher Fraktionen ergab die berechneten Werte.

Fraktion A: 2.835 mg Sbst. 10.87 mg AgJ.

„ B: 2.230 mg „ 8.610 mg AgJ. — 4.732 mg Sbst. 9.49 mg  $\text{CO}_2$ ,  
2.66 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

„ C: 2.023 mg „ 7.82 mg AgJ.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6 = \text{C}_7\text{H}_2\text{O}_2(\text{CH}_3\text{O})_4$ . Ber. C 54.52, H 5.82,  $\text{OCH}_3$  51.22.

Gef. „ 54.63, „ 6.30, „ 50.66, 51.01, 51.07.

Der Misch-Schmelzpunkt der Fraktion A mit der später beschriebenen 2.3.4.5-Tetramethoxy-benzoesäure aus Apiol war unverändert und lag bei  $87.5^\circ$ .

### Diäthyl-fraxetin.

Fraxetin wurde in absol. Äthylalkohol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazo-äthan-Lösung versetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp.  $81-82^\circ$ .

2.703 mg Sbst.: 7.20 mg AgJ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5 = \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ . Ber. AgJ-Zahl 266.7. Gef. AgJ-Zahl 266.4.

Abbau zur 2,5-Dimethoxy-3,4-diäthoxy-benzoesäure: 0.46 g Diäthyl-fraxetin wurden mit 3 Mol. Natrium in absol. Methylalkohol 6 Stdn. auf  $100^\circ$  und nach dem Zufügen von 5 Mol.  $\text{CH}_3\text{J}$  weitere 6 Stdn. auf die gleiche Temperatur erwärmt. Nach dem Abdampfen des Methylalkohols scheiden sich aus der eingengten ätherischen Lösung des Rückstandes Krystalle ab, die unscharf bei  $62-74^\circ$  schmelzen, aber nach den Analysen-Resultaten mit dem erwarteten Methylester der Dimethoxy-diäthoxy-zimtsäure identisch sind.

2.065 mg Sbst.: 7.53 mg AgJ.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6 = \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ . Ber. AgJ-Zahl 378.5. Gef. AgJ-Zahl 364.7.

Der Ester wurde mit 1-n. NaOH verseift und die Isolierung und Oxydation der Dimethoxy-diäthoxy-zimtsäure wie bei der Zimtsäure aus dem Abbau des Dimethyl-fraxetins beschrieben, durchgeführt. Die so erhaltene Dimethoxy-diäthoxy-benzoesäure, aus wäßrigem Alkohol nmkrystallisiert, schmolz bei  $83^\circ$ .

2.222 mg Sbst.: 7.540 mg AgJ.

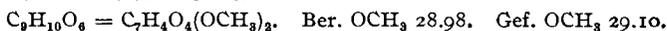
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6 = \text{C}_7\text{H}_2\text{O}_2(\text{CH}_3\text{O})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ . Ber. AgJ-Zahl 347.7. Gef. AgJ-Zahl 339.3.

## Synthese der 2.3.4.5-Tetramethoxy- und der 2.5-Dimethoxy-3.4-diäthoxy-benzoesäure aus Apiol.

Apiol wurde nach der Vorschrift von Ciamician und Silber<sup>9)</sup> in Isoapiol und dieses nach Bartolotti<sup>10)</sup> in Apiolsäure übergeführt. Zur Gewinnung der 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-benzoesäure folgten wir nicht der Vorschrift des letztgenannten Autors, der die Methylendioxygruppe durch Kalischmelze aufsprengte, sondern im wesentlichen den neuen Angaben von Späth und Quietensky (l. c.), die auch in unserem Falle gute Ausbeuten ergaben.

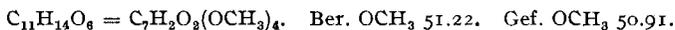
0.995 g Apiolsäure wurden mit 2 Mol. Resorcin und 9 ccm konz. Schwefelsäure kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Die ursprünglich grüne Lösung färbt sich im Verlaufe der Aufspaltung rötlich; das Erwärmen wird unterbrochen, wenn ein herausgenommener Tropfen auf Wasser-Zusatz nur mehr eine sehr geringe Fällung von unveränderter Apiolsäure gibt (nach ca. 10—15 Min.) Dann wird sofort in ca. 350 ccm Wasser gegossen. Nach 12-stdg. Stehen wird von unveränderter Apiolsäure abfiltriert und im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Die nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende, krystalline Masse wird in Na-Bicarbonat gelöst; nach dem Ausäthern dieser alkalischen Lösung wird angesäuert und mit Äther erschöpft. Bei starkem Einengen der ätherischen Lösung scheiden sich Krystalle ab, die von der Mutterlauge getrennt und in wenig heißem Wasser gelöst werden. Beim Erkalten scheidet sich noch ein geringer Rest unveränderter Apiolsäure ab. Die wäßrige Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand, dessen Menge 50% d. Th. ausmacht, und der schon nach dem Schmp. 145° recht rein ist, aus Essigester und Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 146—147°. Auch die übrigen Eigenschaften der Säure stimmen mit den Angaben Bartolottis überein.

2.011 mg Sbst.: 4.430 mg AgJ.



0.1 g 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-benzoesäure wurden in methylalkoholischer Lösung mit überschüssigem Diazo-methan in Äther versetzt. Nach 12-stdg. Stehen wurde kurze Zeit erwärmt und das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl mit dem Doppelten der berechneten Menge 1-n. NaOH bis zur Lösung gekocht; nach dem Ausäthern der alkalischen Lösung wurde angesäuert und mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers destilliert die Säure bei 1 mm und 110° Badtemperatur. Das Destillat schmolz bei 82°. Nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol lag der Schmp. bei 87.5°.

1.845 mg Sbst.: 7.11 mg AgJ.



0.2 g 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-benzoesäure wurden mit ätherischem Diazo-äthan in Äthylalkohol versetzt. Nach 12-stdg. Stehen und kurzem nachherigem Erwärmen wurde der entstandene Ester bei 2 mm und 90—110° Badtemperatur destilliert und dann mit einem Überschuß 1-n. NaOH verseift. Nach dem Ansäuern wurde mit Äther extrahiert und die Säure bei 0.2 mm und 95° destilliert. Schwach gelb gefärbte Krystallmasse, die nach

<sup>9)</sup> G. Ciamician und P. Silber, B. **21**, 1621 [1888].

<sup>10)</sup> Gazz. chim. Ital. **22**, I 558 [1892].

dem Umlösen aus Petroläther in weißen Krystallen ausfiel, die bei 83<sup>0</sup> nach vorherigem Sintern schmolzen.

4.897 mg Sbst.: 10.40 mg CO<sub>2</sub>, 3.045 mg H<sub>2</sub>O. — 1.549 mg Sbst.: 5.336 mg AgJ.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> = C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. Ber. C 57.75, H 6.72, AgJ-Zahl 347.7.

Gef. „ 57.94, „ 6.96, „ 344.7.

### 194. F. Krollpfeiffer und K. Schneider: Über das 2.3-Thionaphthen-4-oxo-γ-pyran-5.6-dihydrid.

(Eingegangen am 24. April 1928.)

Während der Ringschluß von β-Phenoxy-propionsäuren<sup>1)</sup> zu den in kaltem und warmem wäßrigen Alkali unlöslichen Chromanonen führt, entsteht bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf das Chlorid der aus 3-Oxy-thionaphthen und β-Chlor-propionsäure gewonnenen β-[Thionaphthenyl-3-oxy]-propionsäure (I) ein in kaltem wäßrigem Alkali unlösliches Produkt, das aber schon bei schwachem Erwärmen unter Gelbfärbung völlig in Lösung geht. Rein formal kommen für die Konstitution dieses Produktes die Formeln II und III in Betracht. Formel III besitzt zwar wenig Wahrscheinlichkeit wegen des Siebenringes, dessen geringe Beständigkeit aber die Löslichkeit der Verbindung in warmem, wäßrigem Alkali erklären könnte. Bei Zutreffen der Formel II könnte die Alkali-Löslichkeit durch Enolisation oder durch leichte Spaltbarkeit des Heteroringes bedingt sein.

Durch Darstellung des Produktes aus 2-[β-Chlor-propionyl]-3-oxythionaphthen (IV) analog dem von Auwers und Krollpfeiffer<sup>2)</sup> für den Aufbau des 6-Methyl-chromanons beschrittenen Wege konnte als Konstitution Formel II, also das Vorliegen des 2.3-Thionaphthen-4-oxo-γ-pyran-5.6-dihydrids sichergestellt werden. Von den 2-Acyl-3-oxythionaphthenen hat Smiles<sup>3)</sup> das Acetyl- und Benzoylderivat durch Kondensation von Thio-salicylsäure mit Acetyl- resp. Benzoyl-aceton gewonnen. Durch Einwirkung von Acetyl- resp. Benzoylchlorid auf den 3-Oxy-thionaphthen-methyläther in Gegenwart von Aluminiumchlorid gelangten wir zu den gleichen Substanzen. Bei Anwendung von β-Chlor-propionylchlorid erhielten wir das 2-[β-Chlor-propionyl]-3-oxythionaphthen (IV). Eine Probe hiervon konnte durch Kochen mit Zinkstaub und Eisessig in das 2-Propionyl-3-oxy-thionaphthen übergeführt werden. Durch vorsichtiges Behandeln des 2-[β-Chlor-propionyl]-3-oxythionaphthens (IV) mit 10-proz. Sodalösung entsteht die gleiche Substanz wie bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid auf das Chlorid der β-[Thionaphthenyl-3-oxy]-propionsäure. Aus der gelinde erwärmten Lösung des 2-[β-Chlor-propionyl]-3-oxythionaphthens in Alkali fällt auf Zusatz von Säure die gleiche Substanz wie aus den alkalischen Lösungen des 2.3-Thionaphthen-4-oxo-γ-pyran-5.6-dihydrids. Mit Eisenchlorid zeigt die

1) Amer. chem. Soc. **45**, 2708 [1923]; **B. 57**, 202, 206 [1924].

2) **B. 47**, 2588 [1914].

3) Journ. chem. Soc. London **107**, 1381 [1915], **119**, 1810 [1921], **125**, 876 [1924].