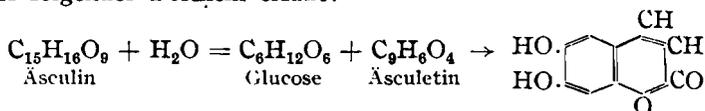


### 90. Reinhard Seka und Paula Kallir: Zur Kenntnis des Äsculins.

[Aus d. II. Chem. Universitäts-Laborat. in Wien u. d. Institut für organ.-chem. Technologie d. Techn. Hochschule in Graz.]  
(Eingegangen am 9. Januar 1931.)

Das im Pflanzenreich ziemlich weit verbreitete Äsculin wurde von Rochleder und Schwarz<sup>1)</sup> als Glucosid erkannt und die Spaltgleichung im Sinne folgender Formeln erfaßt:

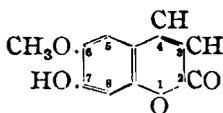


Nachdem man nun auch das Äsculetin als 6,7-Dioxy-coumarin erkannt und aus Oxy-hydrochinon synthetisch darzustellen gelernt hatte<sup>2)</sup>, war die vollständige Erfassung und Erkenntnis der Konstitution der Bausteine des Äsculins abgeschlossen. Die endgültige und abschließende Konstitutions-Aufklärung des Äsculins mußte nun in der Beantwortung der Frage liegen, an welcher Hydroxylgruppe des 6,7-Dioxy-cumarins die Zuckergruppe haftet. Zur Beantwortung dieser Frage wurde folgender, bei ähnlichen Untersuchungen üblicher Gedankengang experimentell durchgeführt:

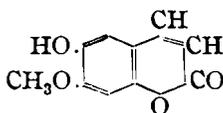
Äsculin → Äsculin-methyläther → Äsculetin-methyläther.

Die freie Hydroxylgruppe im Äsculin wurde durch Diazo-methan methyliert und durch Verseifung des methylierten Glucosides ein Methyläther des Äsculetins dargestellt, der die Äthergruppe an der Stelle des Moleküls haben mußte, die im Glucosid frei war, während die freie Hydroxylgruppe dieses Methyläthers jene Stelle ist, an der im Äsculin der Glucose-Rest sitzt.

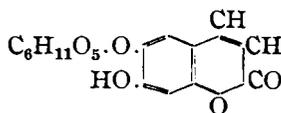
In der Tat konnte bei der Durchführung der oben beschriebenen Versuche ein Äsculetin-monomethyläther vom Schmp. 185° erhalten werden. In der Literatur sind zwei Monomethyläther des Äsculetins beschrieben, das Scopoletin, ein Naturstoff vom Schmp. 202°, und ein Äsculetin-monomethyläther vom Schmp. 184°, der zuerst von Tiemann<sup>3)</sup> durch Methylierung von Äsculetin dargestellt wurde. E. Schmidt<sup>4)</sup> und Ch. Watson Moore<sup>5)</sup> zeigten, ohne allerdings ihre Behauptungen durch direkte Synthesen zu beweisen, daß der Monomethyläther vom Schmp. 184° sich vom Scopoletin durch die Stellung der Methoxylgruppe unterscheidet, woraus sich dann für die beiden Äther folgende Formeln ergeben müßten:



Scopoletin,  
Schmp. 200—202°



Äsculetin-monomethyläther,  
Schmp. 184°



Äsculin

<sup>1)</sup> Rochleder u. Schwarz, A. **87**, 186 [1853]; Zwenger, A. **90**, 63 [1854].

<sup>2)</sup> Tiemann u. Will, B. **15**, 2072 [1882], **16**, 2106 [1883]; Tiemann u. Albrecht, B. **17**, 2098 [1884]; Gattermann u. Köbner, B. **32**, 287 [1899].

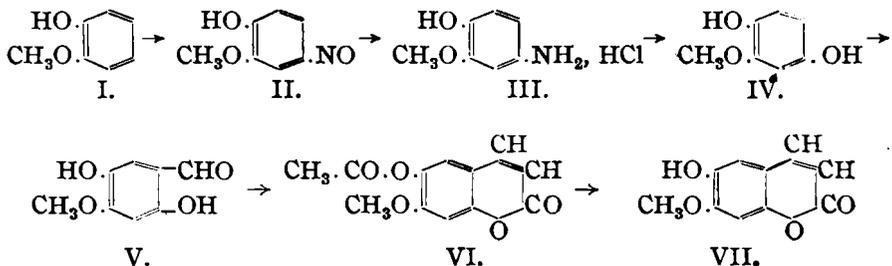
<sup>3)</sup> Tiemann u. Will, B. **15**, 2075 [1882].

<sup>4)</sup> E. Schmidt, Arch. Pharmaz. **228**, 435 [1890].

<sup>5)</sup> Ch. Watson Moore, Journ. chem. Soc. London **99**, 1043 [1911].

Da sich nun aus den weiter unten beschriebenen Synthesen ergibt, daß der Spaltäther aus Methyl-äsculin mit dem in seiner Konstitution als 7-Methoxy-6-oxy-cumarin erfaßten Äsculetin-monomethyläther (vom Schmp. 184°) identisch ist, folgt für die Konstitution des Äsculins, daß der Zucker an der Stelle 6 des Cumarins haftet und das Äsculin demnach ein 6-Glucosido-6.7-dioxy-cumarin darstellt. Nach den Ergebnissen früherer Autoren ist das Äsculin linksdrehend und leitet sich von der *d*-Glucose ab. Da es durch Emulsin bei 26–30° gespalten wird, gehört es zu den  $\beta$ -Glucosiden<sup>6)</sup>. Damit ist die Konstitutions-Aufklärung des Äsculins als abgeschlossen anzusehen.

Für die oben aufgestellte Behauptung, daß der bei der Spaltung des Methyl-äsculins gewonnene Methyläther des Äsculetins (Schmp. 185°) wirklich das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin ist, muß im folgenden noch der entsprechende Konstitutions-Beweis erbracht werden, der am einfachsten durch eine eindeutige Synthese geführt werden kann. Die direkte Methylierung des Äsculetins kommt hierfür nicht in Frage, es muß die Methoxylgruppe in einem früheren Stadium der Synthese eingeführt werden, damit über ihre spätere Stellung kein Zweifel aufkommen kann. Nach einer Reihe von Vorversuchen konnte über folgende Zwischenprodukte die Synthese des 6-Oxy-7-methoxy-cumarins durchgeführt werden:



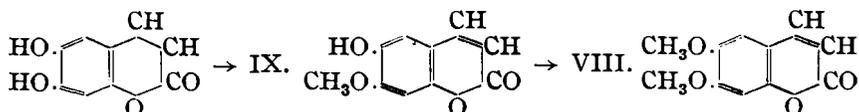
Aus Guajacol (I) kann durch Nitrosierung das 5-Nitroso-guajacol<sup>7)</sup> (II), durch Reduktion das 5-Amino-guajacol-Chlorhydrat<sup>7)</sup> und durch Diazotierung und Verkochung unter geeigneten Bedingungen das 2-Methoxy-hydrochinon (2.5-Dioxy-anisol) (IV) gewonnen werden. Aus diesem wurde nach der üblichen Aldehyd-Synthese<sup>8)</sup> der 2.5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd (V) dargestellt, der im weiteren Verlaufe der Synthese in das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin-acetat (VI) und durch Verseifung in das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin (VII) übergeführt werden konnte.

Da sich der auf diesem Wege gewonnene Stoff nicht nur mit dem bei der Verseifung des Methyl-äsculins gewonnenen Körper, sondern auch mit dem durch partielle Methylierung des Äsculins darstellbaren Stoff als identisch erwies, ist damit die Konstitution dieser Stoffe eindeutig, wie auch rückschließend die Konstitution des Äsculins bewiesen.

<sup>6)</sup> s. Abderhalden, Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden, Band Kohlehydrate von Géza Zemplén, S. 354. <sup>7)</sup> H. Rupe, B. 30, 2444 [1897].

<sup>8)</sup> Gattermann u. Köbner, B. 32, 282 [1899].

In diesem Zusammenhange wurde auch das Verhalten des Äsculetins bei der Methylierung mit Diazo-methan untersucht. Allgemein sollte man erwarten, daß neben dem Dimethyläther (VIII) ein Gemisch der isomeren Monomethyläther entstehen sollte. Bei dem in der Literatur beschriebenen Methylierungs-Verfahren mit Jodmethyl konnten als Reaktionsprodukte neben dem Dimethyläther nur der Monomethyläther vom Schmp. 184°, das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin (IX), dessen Konstitution wir oben bewiesen haben, erhalten werden:



Unsere Methylierungsversuche mit Diazo-methan ergaben ein ähnliches Resultat. Auch bei der partiellen Methylierung konnten nie reine Stoffe, sondern immer nur Gemische gewonnen werden, die erst nach einem von uns ausgearbeiteten Trennungs-Verfahren in die analysen-reinen Körper verwandelt werden konnten. Auch hier zeigte es sich, daß, neben dem Dimethyläther, immer nur das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin (IX), nie aber der isomere Monomethyläther, das 6-Methoxy-7-oxy-cumarin, das Scopoletin, isoliert werden konnte. Es macht in diesem Zusammenhange den Eindruck, als ob die Hydroxylgruppe der Stellung 7 des Äsculetins, für die Methylierung leichter zugänglich, zuerst angegriffen würde, da auch bei Versuchen zur Darstellung des Äsculetin-dimethyläthers immer nur das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin als Zwischenprodukt gewonnen werden konnte. Diese letztere Tatsache allein könnte aber natürlich auch so erklärt werden, daß, wenn beide Monomethyläther nebeneinander entstehen, das Scopoletin durch den Besitz einer leichter reagierenden Hydroxylgruppe schneller vollständig in den Dimethyläther übergeht als der andere isomere Monomethyläther, der, weil er eine schwerer angreifbare Hydroxylgruppe besitzt, langsamer methyliert wird, deshalb übrig bleibt und als Zwischenprodukt isoliert werden kann. Immerhin scheint dieses Verhalten des Äsculetins bei der Methylierung, das wahrscheinlich auch bei anderen Reaktionen eine Rolle spielen dürfte, eigentümlich genug, um besonders hervorgehoben zu werden.

### Beschreibung der Versuche.

#### Äsculin.

Das aus den Rinden der Roßkastanie gewonnene rohe Äsculin wurde zur vollkommenen Reinigung aus wenig heißem Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle umgelöst. Das in rein weißen Nadeln krystallisierende Glucosid wurde im Vakuum bei 120–130° zur Konstanz getrocknet, wobei eine Gewichts-Abnahme, die beiläufig auf einen Gehalt von 1 $\frac{1}{2}$  Mol. Krystallwasser hinwies, festgestellt wurde. Schmp. 204°.

3,918 mg Sbst.: 7.14 mg CO<sub>2</sub>, 1.87 mg H<sub>2</sub>O. — 7.537 mg Sbst.: 0.475 mg Gewichtsverlust beim Trocknen bei 155°.

Äsculin + H<sub>2</sub>O (358). Ber. C 50.28, H 5.02, H<sub>2</sub>O 5.02.

Äsculin + 1 $\frac{1}{2}$ H<sub>2</sub>O (367). Ber. C 49.05, H 5.17, H<sub>2</sub>O 7.35.

Gef. „ 49.7, „ 5.34, „ 6.30.

Mikro-Drehungsbestimmung: 25.20 mg Sbst., 1.214 g Pyridin,  $d = 0.9831$ ,  $l = 1$  dm.  
 — 21.12 mg Sbst., 1.356 g Pyridin,  $d = 0.9823$ ,  $l = 1$  dm.

$$\alpha = -0.77^{\circ}, [\alpha]_{D}^{20} = -37.7^{\circ}; \alpha = -0.59^{\circ}, [\alpha]_{D}^{25} = -38.5^{\circ}.$$

#### Methyläther-äsculin.

Methylierung mit Diazo-methan: 0.5 g reines getrocknetes Äsculin wurden in 80 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit einer konz. Diazo-methan-Lösung, dargestellt aus 4 ccm Nitroso-methylurethan, versetzt. Als nach 2-tägigem Stehen die Lösung nahezu entfärbt war, wurde ein Teil des Äthers abdestilliert und neuerlich ätherische Diazo-methan-Lösung, dargestellt aus 2 ccm Nitroso-methylurethan hinzugefügt. Nachdem die Lösung neuerlich entfärbt war, wurden zuerst die Krystalle, die sich im Laufe der Reaktion an den Gefäßwänden abgeschieden hatten, abfiltriert und dann die Mutterlauge zur Trockne gebracht. Die Gesamtausbeute an Reaktionsprodukten betrug 0.46 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde das Methyläther-äsculin in weißen Nadeln gewonnen, die den Schmp.  $225^{\circ}$  zeigten. Es war in der Wärme in Wasser, in Methylalkohol und Eisessig löslich, in kaltem Essigester unlöslich.

0.1025 g Sbst.: 0.0634 g AgJ. — 4.05 mg Sbst.: 2.588 mg AgJ.  
 $C_{16}H_{18}O_9$  (354). Ber.  $OCH_3$  8.76. Gef.  $OCH_3$  8.17, 8.44.

#### Äsculetin-monomethyläther.

Verseifung des Methyläther-äsculins: 0.217 g Methyläther-äsculin wurden mit der 100-fachen Menge  $2\frac{1}{2}$ -proz. Schwefelsäure 6—8 Stdn. im Ölbad auf  $120-130^{\circ}$  erhitzt, wobei sich nach dem Erkalten aus der etwas gelblich gefärbten Lösung gut ausgebildete Nadeln abschieden, die abfiltriert und aus heißem Wasser umkrystallisiert wurden. Die Ausbeute betrug 0.0958 g = 81.2% d. Th. Zur Reinigung wurde der Äsculetin-monomethyläther in Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther fraktioniert ausgefällt. Schmp.  $185^{\circ}$ .

3.97 mg Sbst.: 9.13 mg  $CO_2$ , 1.500 mg  $H_2O$ . — 2.725 mg Sbst.: 3.22 mg AgJ.  
 $C_{10}H_8O_4$  (192). Ber. C 62.50, H 4.17,  $OCH_3$  16.15. Gef. C 62.72, H 4.23,  $OCH_3$  15.62.

Die vom Aglucon befreite Verseifungs-Lösung wurde mit Wasser stark verdünnt, die Schwefelsäure mit der ungefähr berechneten Menge Bariumcarbonat ausgefällt und die zucker-haltige Lösung nach dem Abfiltrieren des Bariumsulfats im Vakuum bis zur Sirup-Konsistenz eingedampft. Zur Identifizierung des Spaltzuckers wurde aus 0.5 g desselben das Osazon dargestellt, welches nach 1-maligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol den Schmp.  $194^{\circ}$  zeigte.

3.812 mg Sbst.: 0.5370 ccm N ( $25^{\circ}$ , 735 mm).  
 $C_{16}H_{12}O_4N_4$  (358). Ber. N 15.64. Gef. N 15.61.

#### Synthese des 6-Oxy-7-methoxy-cumarins (Äsculetin-monomethyläther vom Schmp. $185^{\circ}$ ).

Das zu dieser Synthese notwendige Nitroso-guajacol und das *p*-Amino-guajacol-Chlorhydrat wurden nach den Angaben von H. Rupe<sup>7)</sup> dargestellt.

2-Methoxy-hydrochinon (2.5-Dioxy-anisol): 5 g *p*-Amino-guajacol-Chlorhydrat wurden in eine heiße Mischung von 35 ccm konz.

Schwefelsäure und 35 ccm Wasser eingetragen und unter häufigem Umschwenken bis zum Verschwinden des Chlorwasserstoff-Geruches stehen gelassen. Dann wurde mit 500 ccm Wasser verdünnt und nach dem Abkühlen der Lösung auf 0° mit der erforderlichen Menge  $\frac{1}{2}$ -n. Natriumnitrit-Lösung (etwa 55 ccm) unter Eis-Kühlung diazotiert. Nach Beendigung der Diazotierung wurde die Lösung zur Verkochung des Diazoniumsalzes zum Phenol möglichst rasch in ein siedendes Wasserbad gebracht und so lange auf 90–95° erhitzt, bis die anfänglich starke Stickstoff-Entwicklung beendigt war. Nach dem Erkalten wurde die Lösung im Extraktionsapparat mit Äther extrahiert und der nach dem Verjagen des Äthers zurückbleibende ölige Rückstand im Vakuum bei 190–220° (15 mm) destilliert. Man erhält dabei das 2-Methoxy-hydrochinon als lichtbraun bis grünlich gefärbtes Öl, das leicht krystallisiert; aus Benzol umgelöst und im Vakuum bei 45° getrocknet, zeigte es den Schmp. 79°. Die Ausbeute betrug aus 36 g *p*-Amino-guajacol-Chlorhydrat 12 g Methoxy-hydrochinon = 41.67% d. Th.

1.650 mg Sbst.: 2.775 mg AgJ.

$C_7H_8O_3$  (140). Ber.  $OCH_3$  22.16. Gef.  $OCH_3$  22.22.

2.5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd: 4.5 g kryst. 2-Methoxy-hydrochinon wurden in 20 g absol. Äther gelöst, mit 2 g entwässertem, fein pulverisiertem Zinkchlorid und 5 ccm wasser-freier Blausäure versetzt und die Lösung unter guter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach mehrstündigem Stehen unter Druck wurde der beim Einleiten des Chlorwasserstoffs ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und nach dem Trocknen im Vakuum in 70 ccm Wasser und 10 ccm schwefliger Säure gelöst. Die filtrierte Lösung wurde nun mit einigen Tropfen verd. Schwefelsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt, worauf beim Erkalten der Aldehyd in gut ausgebildeten Krystallnadeln gewonnen werden konnte. Die Ausbeute betrug 3.1 g = 57.41% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser zeigte er den Schmp. 206° (unt. Zers.). Er konnte auch durch Sublimation im Vakuum bei 120–130° (15 mm) gereinigt werden. Er ist leicht löslich in Äthyl- und Methylalkohol, löslich in Eisessig und verd. Alkali unter Gelbfärbung, schwer löslich in Chloroform und Essigester, unlöslich in Petroläther, Benzol und Äther. Der Aldehyd gibt mit Eisenchlorid eine Gelbbraunfärbung.

2.687 mg Sbst.: 3.775 mg AgJ.

$C_8H_8O_4$  (168). Ber.  $OCH_3$  18.47. Gef.  $OCH_3$  18.56.

Darstellung des Phenyl-hydrazons: 0.1 g des Methoxy-hydrochinon-aldehyds wurden in Essigsäure gelöst und mit der berechneten Menge essigsaurer Phenyl-hydrazin-Lösung aufgekocht. Beim Erkalten krystallisierte das Phenyl-hydrazon in gut ausgebildeten, weißen Nadeln aus. Schmp. 166°.

3.575 mg Sbst.: 0.3577 ccm N (27°, 737 mm).

$C_{14}H_{14}O_3N_2$  (258). Ber. N 10.85. Gef. N 11.04.

6-Oxy-7-methoxy-cumarin-acetat: 2 g 2.5-Dioxy-4-methoxy-benzaldehyd wurden mit 3 g entwässertem Natriumacetat und 10 g frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid im Bombenrohr etwa 4 Stdn. auf 170–180° erhitzt und das Reaktionsprodukt zur Entfernung von überschüssigem Essigsäure-anhydrid wiederholt mit Alkohol am Wasserbade eingedampft. Der so erhaltene Rückstand ergab nach dem Aufnehmen in heißem Wasser die Abscheidung eines harzigen, teilweise krystallisierten Niederschlages, der isoliert werden konnte. Der in Wasser unlösliche harzige

Anteil wurde aus verd. Alkohol umzukristallisieren versucht, doch wurden dabei nur harzige und amorphe Stoffe gewonnen, weshalb von einer Reindarstellung abgesehen und das Rohprodukt direkt zur Weiterverarbeitung verwendet wurde.

6-Oxy-7-methoxy-cumarin (*Äsculetin*-monomethyläther): Das oben beschriebene acetylierte Cumarin wurde durch Erhitzen mit etwa 60 ccm 2½-proz. Schwefelsäure im Ölbad auf 120–130° verseift und die Lösung zur Abtrennung von ausgeschiedenem dunklen Harz heiß filtriert. Beim Abkühlen fällt dann das 6-Oxy-7-methoxy-cumarin, allerdings noch etwas verunreinigt, aus. Es wurde zur Reinigung im Hochvakuum bei 140–160° sublimiert und das Sublimat aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 184.5°, Misch-Schmp. mit dem aus dem Methylierungsprodukt des *Äsculins* dargestellten *Äsculetin*-monomethyläther: 184.5°. Die Stoffe sind demnach identisch.

4.040 mg Sbst.: 9.310 mg CO<sub>2</sub>, 1.54 mg H<sub>2</sub>O. — 3.162 mg Sbst.: 3.912 mg AgJ.  
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (192). Ber. C 62.50, H 4.17, OCH<sub>3</sub> 16.15. Gef. C 62.85, H 4.26, OCH<sub>3</sub> 16.34.

#### Methylierung des *Äsculetins*.

Bei der Methylierung des *Äsculetins* mit verschiedenen Diazo-methan-Mengen zeigte es sich, daß man nur sehr selten zu geringen Mengen reiner Methylierungsprodukte gelangen konnte und in den Hauptausbeuten immer Gemische verschiedener Methylierungsstufen vorlagen. Aus diesem Grunde war es notwendig, ein Verfahren auszuarbeiten, das die Trennung der einzelnen Methylierungsprodukte ermöglichen sollte. Zu diesem Zweck wurden die Produkte in Äther gelöst und die ätherischen Lösungen mit n/10-Lauge fraktioniert ausgeschüttelt. In der ätherischen Lösung verblieb der in Alkali unlösliche *Äsculetin*-dimethyläther, der nach dem Umsublimieren im Hochvakuum und Umkristallisieren aus heißem Wasser und Äther den Schmp. 144° zeigte.

3.100 mg Sbst.: 7.025 mg AgJ. — 2.412 mg Sbst.: 5.562 mg AgJ.  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (206). Ber. OCH<sub>3</sub> 30.12. Gef. OCH<sub>3</sub> 29.94, 30.46.

Die in Alkali-Lösung aufgenommenen Fraktionen wurden sofort mit n/10-Schwefelsäure neutralisiert und ergaben zwischen 179–182° liegende Schmelzpunkte der einzelnen Fraktionen. Eine wiederholte weitere fraktionierte Fällung der schon weitgehend mit Monomethyläther des *Äsculetins* angereicherten Fraktionen führte bei den 3 letzten Fraktionen zu Schmelzpunkten, die zwischen 184–185° lagen. Diese Fraktionen haben sich als 6-Oxy-7-methoxy-cumarin erwiesen.

3.725 mg Sbst.: 4.400 mg AgJ.  
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (192). Ber. OCH<sub>3</sub> 16.15. Gef. OCH<sub>3</sub> 15.61.

Zur Reinigung und Identifizierung des 6-Oxy-7-methoxy-cumarins hat sich auch die Darstellung des Benzoylderivates als brauchbar erwiesen. Zu diesem Zweck wird eine Probe des unreinen *Äsculetin*-monomethyläthers in wenig Pyridin gelöst, mit etwas Benzoylchlorid versetzt und stehen gelassen. Nach kurzer Zeit wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und verd. Salzsäure aufgenommen, der ausfallende Niederschlag abfiltriert und aus verd. Essigsäure umkristallisiert, wobei schließlich der Schmp. 211° erreicht wurde.

3.515 mg Sbst.: 2.650 mg AgJ.  
C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (296). Ber. OCH<sub>3</sub> 10.48. Gef. OCH<sub>3</sub> 9.96.