

129. Ernst Späth und Zofja Jerzmanowska-Sienkiewiczowa: Über Fraxinol, einen neuen Inhaltsstoff der Eschenrinde (XXV. Mitteil. über natürliche Cumarine.)

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 8. März 1937.)

Der einzige bisher näher untersuchte charakteristische Inhaltsstoff der Rinde der Esche (*Fraxinus excelsior* L., Oleaceae) ist das Glucosid Fraxin, welches von Salm-Horstmar¹⁾ zuerst beschrieben wurde; er konnte diese Verbindung in Glucose und das Aglucon Fraxetin spalten. P. Biginelli²⁾ stellte die richtige Bruttoformel des Fraxetins, $C_{16}H_8O_5$, fest und erkannte, daß es ein Methoxy-dioxy-cumarin ist. Bei der Methylierung entstand der Fraxetin-dimethyläther, der mit dem von diesem Autor synthetisch erhaltenen 5.6.7-Trimethoxy-cumarin nicht identisch war³⁾. Wessely und Demmer⁴⁾ haben kürzlich die Konstitution des Fraxetins (I) und des Fraxins (II) ermittelt. Beide Stoffe leiten sich vom 6.7.8-Trimethoxy-cumarin ab. Fraxin soll nach älteren Angaben auch in Hippocastanaceen vorkommen⁵⁾, ferner in Diervilla-Arten (Caprifoliaceae)⁶⁾.

Wir hielten es für wahrscheinlich, daß die Eschenrinde wie viele Cumarindrogen nicht bloß Fraxin, sondern auch andere Stoffe dieser Körperklasse enthalten werde. Diese Vermutung ließ sich bestätigen, wobei es sich jedoch als notwendig erwies, ganz frische Rinde zu verarbeiten. Die getrocknete gepulverte Rinde wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen und hierbei ein in Äther schwer lösliches Produkt erhalten, das glucosidischen Charakter aufwies, aber nicht einheitlich war. Es wurde mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert und aus dem Gemisch der erhaltenen Aglucone durch Hochvakuumdestillation und Umlösen eine bei 172—173° schmelzende phenolische Verbindung gewonnen, welche die Bruttoformel $C_{11}H_{10}O_5$ hatte und mit keinem der bekannten Stoffe identisch war. Die Zeisel-Bestimmung erwies die Anwesenheit von 2 Methoxygruppen, so daß die Vermutung gerechtfertigt war, daß ein Dimethoxy-oxy-cumarin, z. B. ein Fraxetin-methyläther, vorliegen könne. Bei der Methylierung unseres phenolischen Naturstoffes, den wir als Fraxinol bezeichnen wollen, erhielten wir jedoch nicht den bei 104° schmelzenden Fraxetin-dimethyläther (6.7.8-Trimethoxy-cumarin), sondern eine bei 76—77° schmelzende Verbindung, in welcher das von P. Biginelli beschriebene 5.6.7-Trimethoxy-cumarin (III) (Schmp. 74—75°) vorliegen konnte.

Zur Prüfung dieser Vermutung haben wir den synthetischen Weg eingeschlagen und zunächst die Darstellung des 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarins in Angriff genommen. Als Ausgangsmaterial diente uns das bekannte 2.6-Dimethoxy-chinon (Cotochinon), dessen Schmp. wir zu 255° bestimmten. Durch Reduktion mit ZinnII-chlorid gewannen wir das 2.6-Dimethoxy-hydrochinon, das bei 166—167° schmilzt. Während

¹⁾ Pogg. Ann. [2] **100**, 607 [1857]; **107**, 327 [1859].

²⁾ G. Koerner u. P. Biginelli, Gazz. chim. Ital. **21** II, 452 [1891].

³⁾ P. Biginelli, Gazz. chim. Ital. **25** II, 365 [1895].

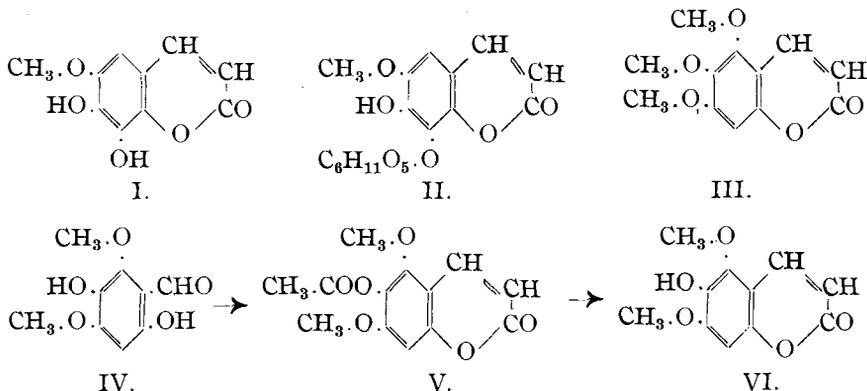
⁴⁾ B. **61**, 1279 [1928]; **62**, 120 [1929].

⁵⁾ G. G. Stokes, Quart. Journ. Chem. Soc. **11**, 17; **12**, 126 [1859].

⁶⁾ Ch. Charaux, Journ. Pharmac. Chim. [7] **4**, 248 [1911] (C. **1911** II, 1351); D. R. McCullagh, C. H. A. Walton u. F. D. White, C. **1930** II, 1714.

die Darstellung des 2,4-Dimethoxy-3,6-dioxy-benzaldehyds (IV) aus diesem Hydrochinon nach einer Vorschrift von Perkin⁷⁾, der mit HCl und HCN arbeitete, äußerst geringe Ausbeuten ergibt, konnten wir durch Anwendung von $Zn(CN)_2$ den Aldehyd in 70—75-proz. Ausbeute erhalten.

Bei der Umsetzung dieses Aldehyds mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid gewannen wir ein Rohprodukt, aus dem durch Krystallisation aus Äther, dann aus Alkohol, das bei 140—141° schmelzende 5,7-Dimethoxy-6-acetoxy-cumarin (V) isoliert wurde. Die Konstitution dieser Verbindung und damit auch des daraus erhaltenen 5,7-Dimethoxy-6-oxy-cumarins war durch die vorgenommene Synthese eindeutig festgelegt. Aus dem Acetylprodukt stellten wir durch Abspaltung des Säurerestes das 5,7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin (VI) dar, das bei 172—173° schmolz. Es zeigte demnach denselben Schmp. wie das Fraxinol und gab im Gemisch mit dieser Verbindung keine Depression des Schmelzpunktes. Zur Sicherung des erhaltenen Ergebnisses wurde der Naturstoff acetyliert. Das Acetyl-Derivat schmolz bei 140—141° und war mit dem synthetischen Acetylprodukt identisch. Das Fraxinol stellt also sicher das 5,7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin (VI) vor.



Das Fraxinol ist in der Eschenrinde jedenfalls in Form eines Glucosids vorhanden. Da auch andere Glucoside anwesend sind, ist die Reindarstellung mit Schwierigkeiten verbunden; wir hoffen aber demnächst darüber berichten zu können.

Es ist also die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß sich in frischer Eschenrinde neben dem Fraxin, welches sich vom 6,7,8-Trioxycumarin ableitet, auch ein Abkömmling des 5,6,7-Trioxycumarins vorfindet, welcher ein Glucosid des Fraxinols ist.

Mehrere ältere Autoren⁸⁾, so J. P. Keller und J. A. Buchner sen. haben in Eschenrinden einen Bitterstoff aufgefunden, der Fraxinin genannt wurde. Die Beschreibung des Fraxinins ist jedoch nicht ausreichend, um sagen zu können, welche Verbindung hier vorliegt. Immerhin scheint es uns wichtig, darauf hinzuweisen, daß Rochleder⁹⁾ und unabhängig davon

⁷⁾ E. Chapman, A. G. Perkin u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. **1927**, 3029.

⁸⁾ J. P. Keller, Buchn. Repert. **44**, 438 [1833]; J. E. Herberger u. J. A. Buchner, Buchn. Repert. **49**, 249 [1834].

⁹⁾ F. Rochleder u. R. Schwarz, Ann. **87**, 186 [1853]; J. Stenhouse, Phil. Mag. Journ. Science [4] **7**, 501 [1854]; A. **91**, 255 [1854].

Stenhouse unter genauer Einhaltung der Kellerschen Isolierungsvorschrift kein Fraxinin, sondern nur Mannit fanden. Rochleder schloß daraus, daß nicht jede Eschenrinde Fraxinin enthält. Damit würde auch übereinstimmen, daß wir nur aus ganz frischer Eschenrinde das Glucosid des Fraxinols erhielten, während ein von einer verlässlichen Firma geliefertes Material, das als frisch bezeichnet wurde, nichts oder nur wenig davon ergab.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung des Fraxinols.

Die Rinde einer anfangs Dezember in der Umgebung von Wien gefällten Esche (*Fraxinus excelsior* L.), für deren Beschaffung wir Hrn. Prof. Dr. R. Wasicky (Wien) auch an dieser Stelle bestens danken, wurde ganz frisch zerschnitten, getrocknet und fein gemahlen. 1330 g dieses Pflanzenmaterials wurde in einem schnellaufenden Extraktor 7 Tage mit reinem Äther ausgezogen (Extrakt A), dann die Extraktion gesondert noch weitere 14 Tage fortgesetzt (Extrakt B). Aus beiden Auszügen schieden sich reichlich weiße, vielleicht krystallinische Produkte ab. Zunächst wurden die schwer löslichen Anteile des Extraktes B abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nun wurde mit kaltem Wasser mehrfach ausgezogen und die vereinigten wäßrigen Lösungen (etwa 300 ccm) durch Ausschütteln mit Äther gereinigt. Die im Vak. eingedampfte wäßr. Lösung wurde in 50 ccm absol. Methylalkohol gelöst und bei 0° mehrere Tage stehen gelassen. Es hatten sich hierbei Krystalle (C) abgeschieden, von denen abgesaugt wurde. Diese Lösung wurde wieder im Vak. eingedampft. Der Rückstand und die gleich behandelte Fällung aus dem Extrakt A, die beim Lösen mit absol. Methylalkohol keine Krystalle lieferte, wogen insgesamt 18.7 g. Beide Fällungen wurden vereinigt und mit 400 ccm 3-proz. wäßr. Schwefelsäure 6 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nun wurde von einem dunklen Harz abgessogen und die wäßr. Flüssigkeit mit Äther völlig erschöpft. Die vom Äther befreiten Auszüge wurden mit heißem Chloroform so lange ausgezogen, als noch beträchtliche Mengen in Lösung gingen. Die nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbliebenen Rückstände wurden in Portionen zu etwa 0.5 g im Hochvak. destilliert. Bei 0.01 mm und 130—150° (Luftbad) ging ein Vorlauf über, der vorläufig nicht näher untersucht wurde. Bei 170—190° destillierte das Fraxinol, während ein höher siedender Rückstand im Destillationskölbchen zurückblieb. Die Ausbeute an rohem Fraxinol war 1.56 g, während an reinem Produkt 0.61 g erhalten wurden. Die Reinigung erfolgte durch Krystallisation des Rohfraxinols zuerst aus Äther und dann aus Wasser. Die Analysen des Fraxinols stimmen auf die Formel $C_{11}H_{10}O_5$, die Verbindung enthält 2 Methoxygruppen.

3.639, 2.994 mg Sbst.: 7.910, 6.515 mg CO_2 , 1.470, 1.115 mg H_2O (Pregl). — 2.222, 1.989 mg Sbst.: 3.55, 3.19 ccm $n_{30}Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Pregl-Vieböck).

$C_{11}H_{10}O_5$. Ber. C 59.44, H 4.54, $(CH_3O)_2$ 27.94.

Gef. „ 59.28, 59.35, „ 4.52, 4.17, „ 27.54, 27.64.

0.1 g Fraxinol wurde mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid und 1 Tropfen Acetylchlorid 1 Stde. zum Sieden erhitzt, im Vak. eingedampft und der Rückstand bei 160—170°/0.03 mm (Luftbad) destilliert. Durch Umlösen aus

Äther wurden glasklare, derbe Krystalle (V) erhalten, die bei 140—141° schmolzen.

5.147 mg Sbst.: 11.110 mg CO₂, 2.210 mg H₂O. — 1.917 mg Sbst.: 2.55 ccm n₃₀^o-Na₂S₂O₃.

C₁₈H₁₈O₆. Ber. C 59.07, H 4.58, (CH₃O)₂ 23.48.

Gef. „ 58.87, „ 4.78, „ 22.93.

0.2 g Fraxinol wurden mit 2 ccm Methylalkohol versetzt und mit überschüssigem ätherischen Diazomethan methyliert. Der Fraxinol-methyläther ging bei 160°/0.1 mm über und schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 76—77°. Im Gemisch mit dem Methylierungsprodukt des unten beschriebenen 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarins trat keine Schmp.-Erniedrigung ein.

Synthese von Fraxinol.

Aus Pyrogallol-trimethyläther wurde nach der Vorschrift von C. Graebe u. H. Hess¹⁰⁾ 2.6-Dimethoxy-chinon (Cotochinon) dargestellt, dessen Schmp. wir im Vak.-Röhrchen bei 255° unt. Zers. fanden. Die Reduktion zum 2.6-Dimethoxy-hydrochinon führten wir in folgender Weise aus: 15.5 g Cotochinon, 60 g kryst. Zinn II-chlorid, 200 ccm Wasser und 100 ccm konz. HCl wurden zum Sieden erhitzt. Nach 3 Min. war alles gelöst, nach weiteren 10 Min. wurde erkalten gelassen. Die reichlich ausgeschiedenen Blättchen von 2.6-Dimethoxy-hydrochinon schmolzen bei 166—167° im Vak.-Röhrchen. Ausb. 13.2 g.

Zur Analyse wurde bei 130—140°/0.01 mm (Luftbad) sublimiert.

2.736 mg Sbst.: 5.75 ccm n₃₀^o-Na₂S₂O₃.

C₈H₁₀O₄. Ber. CH₃O 36.45. Gef. CH₃O 36.22.

1.04 g 2.6-Dimethoxy-hydrochinon und 2.16 g Zn(CN)₂ wurden in 20 ccm absol. Äther suspendiert, 2¹/₂ Stdn. trockner Chlorwasserstoff eingeleitet und gelegentlich umgeschüttelt. Das ausgeschiedene gelbe Öl wurde vom Äther getrennt, mit Äther gewaschen, mit 35 ccm Wasser versetzt und 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten schieden sich Blättchen des 2.4-Dimethoxy-3.6-dioxy-benzaldehyds (IV) aus, die nach Sublimieren bei 135—145°/0.02 mm (Luftbad) schwefelgelbe Farbe besaßen und bei 141—142° im Vak.-Röhrchen schmolzen. Ausbeute 70—75% d. Th. Der Aldehyd läßt sich aus ätherischer Lösung mit verd. Lauge glatt ausschütteln.

3.849 mg Sbst.: 7.725 mg CO₂, 1.645 mg H₂O.

C₉H₁₀O₅. Ber. C 54.52, H 5.09. Gef. C 54.74, H 4.78.

3.0 g Aldehyd, 3 g wasserfreies Natriumacetat und 25 ccm Essigsäureanhydrid wurden 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Metallbad 160—170°). Dann wurde im Vak. eingedampft, Wasser zugefügt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Rohprodukt ging bei 180—210°/0.1 mm über. Es wurde aus Äther und 2-mal aus Alkohol umgelöst und das so erhaltene, nicht völlig reine Acetyl-fraxinol (1.62 g) im Stickstoffstrom mit einem Gemisch von 20 ccm Wasser mit 30 ccm einer Lösung von 5 g Na in 100 ccm Alkohol 1 Stde. bei 15—20° behandelt, wobei sich die Krystalle lösten. Dann wurden 25 ccm 10-proz. HCl zugefügt und die Hauptmenge des Alkohols vertrieben. Nach

¹⁰⁾ A. 340, 237 [1905].

dem Erkalten schied sich 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin (VI) aus, das bei 171—172° schmolz (0.955 g = 28.4% d. Th.). Im Gemisch mit natürlichem Fraxinol trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

Das als Zwischenprodukt auftretende Acetyl-fraxinol (V) ließ sich durch weiteres Umlösen aus Alkohol rein (Schmp. 140—141°) darstellen. Es gab im Gemisch mit dem oben beschriebenen Acetyl-Derivat des natürlichen Fraxinols keine Depression des Schmelzpunkts.

130. Ernst Späth, Prafulla Kumar Bose und Josef Schläger: Konstitution und Synthese von Ayapin (XXVI. Mitteil. über natürliche Cumarine).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 8. März 1937.)

In den Blättern von *Eupatorium Ayapana* Vent. (*Eupatorium triplinerve* Vahl., Compositae), welche unter der Bezeichnung Ayapantee zu mannigfachen Zwecken medizinische Verwendung finden, haben N. C. Nag und K. N. Bose¹⁾ eine Verbindung entdeckt, die sie Ayapanin nannten und der sie die Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_4$ zuschrieben. P. K. Bose und A. Ch. Roy²⁾ konnten kürzlich zeigen, daß das Ayapanin mit Herniarin (7-Methoxycumarin) identisch ist und daher die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3$ besitzt.

Neben Herniarin fanden P. K. Bose und A. Ch. Roy einen neuen Inhaltsstoff des Ayapantees, den sie Ayapin benannten. Über die Formel und die Konstitution des Ayapins haben diese Autoren bisher nichts berichtet.

Wir haben die Blätter von *Eupatorium Ayapana* Vent. mit Petroläther erschöpfend extrahiert, diese Auszüge mit Wasser ausgekocht, hierauf die wäßr. Auszüge ausgeäthert und das Rohprodukt im Hochvakuum fraktioniert. Dabei erhielten wir neben dem niedriger siedenden Herniarin (Ayapanin), dessen Schmp. wir zu 118—119° fanden, eine bei 231—232° schmelzende Verbindung, welche bereits in nicht ganz reiner Form in dem von P. K. Bose beschriebenen Ayapin vom Schmp. 220—221° vorlag. Unsere Analyse des Ayapins ergab Werte, welche für die Formel $C_{10}H_8O_4$ sprachen. Da in Compositen des öfteren Cumarin und Cumarin-Derivate aufgefunden wurden, und da insbesondere das Ayapanin (Herniarin) ebenfalls in diese Verbindungsklasse gehört, war die Vermutung berechtigt, daß das Ayapin sich vom gleichen Ringssystem ableiten wird. Unter Berücksichtigung der Bruttoformel konnte an ein Methylenedioxy-cumarin gedacht werden, z. B. an einen Methylenäther des Aesculetins oder des Daphnetins. Beide Verbindungen waren aber bisher nicht dargestellt.

Um die angenommene Struktur zu prüfen, haben wir die vermutete Methylenedioxy-Gruppe durch die für präparative Zwecke ausgearbeitete Methode von E. Späth und H. Quietensky³⁾ mittels Schwefelsäure bei Gegenwart von Phloroglucin hydrolysiert und dabei eine phenolische, bei 265—267° schmelzende Verbindung erhalten, welche auf das Vorliegen von

¹⁾ Trans. Bose Research Inst. 8, 195 [1932—1933]; Science a. Cult. 2, 163 [1936] (C. 1937 I, 1956).

²⁾ Journ. Indian chem. Soc. 13, 586 [1936] (C. 1937 I, 1956).

³⁾ B. 60, 1882 [1927].