

Durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid wird aus dem Alkohol ein Acetat dargestellt, das aus Methanol in Blättchen kristallisiert und bei 99° schmilzt.

Das Acetat lieferte schwankende Analysenwerte.

2.632, 3.237, 1.085 mg Sbst.: 7.928, 9.525, 3.225 mg CO<sub>2</sub>, 2.781, 3.340, 0.970 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 81.00, H 11.79.

Gef. „ 82.15, 80.25, 81.06, „ 11.82, 11.55, 10.00.

#### Umlagerungsversuch mit Natriumäthylat.

300 mg des Homologen des Epi-koprosterins werden mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 10 ccm absol. Alkohol in einem Bombenrohr 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Der Bombeninhalt wird mit Wasser und Äther ausgespült und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Eindampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird in 90-proz. Alkohol gelöst und in der Hitze mit einer 1-proz. Digitoninlösung versetzt. Das ausgefallene Digitonid wiegt 109 mg. Hieraus berechnet sich für die fällbaren Anteile ein Gewicht von etwa 27 mg, was einer Umlagerung von ungefähr 9% des Ausgangsmaterials entspricht. Bei der Spaltung des Digitonids nach Schönheimer wird eine geringe Menge eines Krystallisates erhalten, die nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 105° schmilzt. Die Acetylierung liefert ein Produkt, das nach 2-maligem Umkrystallisieren bei 90° schmilzt. Die Aufarbeitung des Filtrats der Digitoninfällung ergibt unverändertes Ausgangsmaterial, das bei 139–140° schmilzt.

### 286. Ernst Späth und Zofia Jerzmanowska-Sienkiewiczowa: Partialsynthese von Fraxidin und Isofraxidin sowie Synthese eines anderen Abkömmlings des 6.7.8-Trioxy-cumarins (XXXII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 7. Juli 1937.)

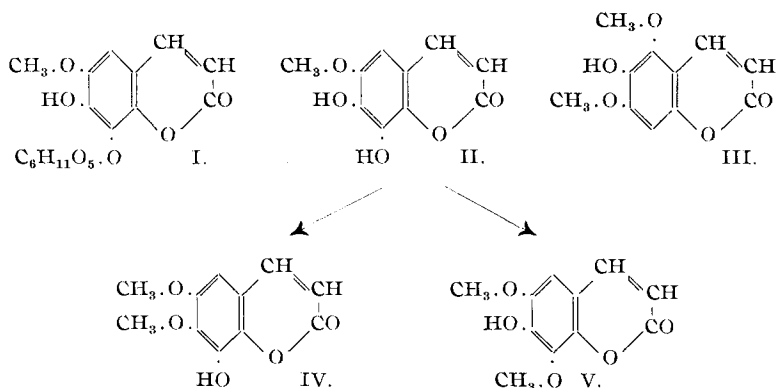
Die Eschenrinde (von *Fraxinus excelsior* L.) hat sich durch unsere Untersuchungen als ein an Cumarinen reiches Pflanzenmaterial erwiesen. Neben dem schon lange bekannten Fraxin (I), welches ein Glucosid des Fraxetins (II) ist<sup>1)</sup>, haben wir darin kürzlich das Fraxinol (III)<sup>2)</sup>, das Fraxidin (IV)<sup>3)</sup> und das Isofraxidin (V)<sup>3)</sup> entdeckt und die Konstitution der drei letztgenannten Naturstoffe aufgeklärt. Sie dürften in der Rinde gleichfalls als Glykoside vorkommen. Während das Fraxinol<sup>2)</sup> ein Derivat des 5.6.7-Trioxy-cumarins vorstellt und von uns auch synthetisch erhalten worden ist, konnten Fraxetin, Fraxidin und Isofraxidin, die sämtlich Methylierungsprodukte des 6.7.8-Trioxy-cumarins sind, bisher nicht synthetisch gewonnen werden.

<sup>1)</sup> Die Konstitution des Fraxetins und des Fraxins wurde von F. Wessely u. E. Demmer (B. **61**, 1279 [1928]; **62**, 120 [1929]) ermittelt.

<sup>2)</sup> E. Späth u. Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, B. **70**, 698 [1937].

<sup>3)</sup> E. Späth u. Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, B. **70**, 1019 [1937].

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir zunächst die Partialsynthese des Fraxidins und des Isofraxidins durch partielle Methylierung des natürlichen Fraxetins. Von diesem 6-Methoxy-7.8-dioxy-cumarin (II)<sup>1)</sup> konnte man erwarten, daß es bei der Einwirkung einer entsprechend gewählten Menge Diazomethans zu zwei Dimethoxy-mono-oxy-cumarinen, dem 6.7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin (IV) und dem 6.8-Dimethoxy-7-oxy-cumarin (V) methyliert wird, von denen IV mit Fraxidin identisch sein mußte, während V das Isofraxidin vorstellt. Die Aufarbeitung des Methylierungsgemisches ergab nun tatsächlich diese beiden Verbindungen, die in Krystallform, Löslichkeit und Schmelzpunkt mit dem natürlichen Fraxidin bzw. Isofraxidin übereinstimmten und durch die Mischprobe einwandfrei identifiziert werden konnten.



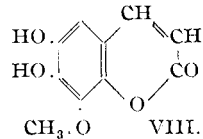
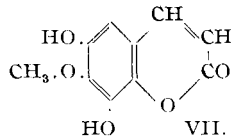
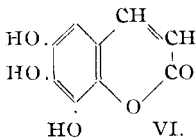
Zur vollkommenen Synthese dieser beiden Naturstoffe wäre nun die Synthese des Fraxetins notwendig gewesen. Wir versuchten vorerst, diese Verbindung durch partielle Methylierung aus dem 6.7.8-Trioxy-cumarin (VI)<sup>4)</sup> darzustellen. Unsere Absicht schien zunächst ihre Verwirklichung gefunden zu haben, da die Einwirkung einer geeigneten Menge Diazomethan auf in Methylalkohol gelöstes 6.7.8-Trioxy-cumarin bei der Aufarbeitung eine bei 224—226°, also ungefähr beim Schmp. des Fraxetins, schmelzende Verbindung der richtigen Zusammensetzung ergab. Da jedoch die Mischprobe die Verschiedenheit des synthetischen 6.7.8-Trioxy-cumarin-monomethyläthers vom Fraxetin erwies, mußte das synthetische Produkt einer der beiden isomeren Monomethyläther sein, also entweder das 7-Methoxy-6.8-dioxy-cumarin (VII) oder das 8-Methoxy-6.7-dioxy-cumarin (VIII). Das als Ausgangsmaterial dienende 6.7.8-Trioxy-cumarin haben wir nach einer Vorschrift von F. Wessely und F. Lechner<sup>4)</sup> aus dem Apionol (1.2.3.4-Tetraoxybenzol) dargestellt<sup>5)</sup>; wir beschreiben auch dessen Synthese, die vom Pyrogallolcarbonat ausgeht, da wir verschiedene Verbesserungen in Ausbeuten und Schmp. erzielt haben.

Ein anderer Weg zur Synthese des Fraxetins schien uns in folgender Weise gangbar: Pyrogallolcarbonat läßt sich nitrieren, und die Nitrogruppe steht, wie Einhorn gezeigt hat<sup>5)</sup>, in einer der beiden *o*-Stellungen zu den Sauerstoff-

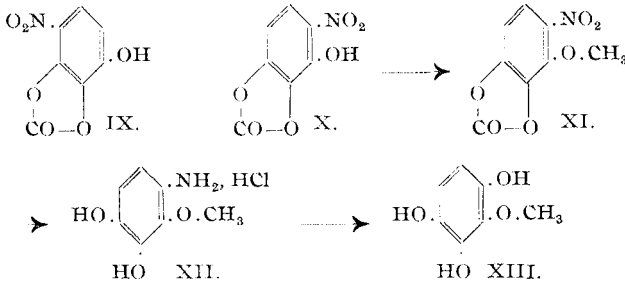
<sup>4)</sup> Monatsh. Chem. **60**, 159 [1932].

<sup>5)</sup> A. Einhorn, J. Cobliner u. H. Pfeiffer, B. **37**, 100 [1904].

atomen. Falls nun das Nitro-pyrogallolcarbonat der einen Möglichkeit, Formel IX, entsprach, mußte durch Methylierung des freien Hydroxyls, Reduktion der Nitrogruppe, Verseifung des Carbonatrestes und Austausch der Aminogruppe gegen Hydroxyl das 1-Methoxy-2.3.4-trioxy-benzol entstehen, das bei der Pechmannschen Synthese mit Äpfelsäure in Fraxetin umgewandelt werden mußte. Wir haben die angedeutete Reaktionsfolge vorgenommen und alle durchlaufenen Stufen in reiner Form gefaßt. Als Endprodukt trat aber nicht das gewünschte Fraxetin (II) auf, sondern wieder das bei 223—224° schmelzende Isomere, für das oben die Wahl zwischen den



Formeln VII und VIII verblieben war. Dieses Ergebnis beweist, daß dem Nitro-pyrogallolcarbonat die Formel X, den weiteren Zwischenstufen die Formeln XI—XIII zukommen. Auch diese Synthese gibt aber über die Konstitution unseres neuen Fraxetin-Isomeren keine weitere Auskunft, als daß es eine der Formeln VII oder VIII besitzen muß.



Dr. Zofia Jerzmanowska-Sienkiewiczowa dankt dem Fundusz Kultury Narodowej ergebenst für ein ihr gewährtes Stipendium.

### Beschreibung der Versuche.

Partielle Methylierung von Fraxetin zu Fraxidin und Isofraxidin.

0.46 g Fraxetin (Schmp. im Vak.-Röhrchen 230—232°) wurden in 14 ccm absol. Methylalkohol gelöst und portionenweise mit ätherischer Diazomethan-Lösung (1.1 Mol., also 10% Überschuß) versetzt. Nach 5-stdg. Stehenlassen bei 20—25° wurde eingedampft und bei 0.02 mm fraktioniert. Dabei wurde eine Fraktion bei 165—170° Luftbadtemperatur erhalten, 0.299 g Fraxetin blieben zurück. Dieses wurde nochmals mit Diazomethan (1.3 Mol.) bei Gegenwart von Methylalkohol methyliert und wie oben aufgearbeitet. Hochsiedender Rückstand: 0.100 g, Gewicht der vereinigten Destillate, welche Öle mit Krystallen vorstellten: 0.36 g. Das gesamte Methylierungsprodukt wurde aus 25 ccm Wasser umgelöst. Nach kurzem Aufbewahren im Eisschrank schieden sich schöne Nadeln aus, die abgesaugt wurden (0.09 g, Mutterlauge: A). Die ausgeschiedenen Nadeln wurden wieder

aus Wasser umgelöst; sie schmolzen nun bei 194—196° und zeigten alle Eigenschaften (Löslichkeit und Krystallform) des natürlichen Fraxidins. Im Gemisch damit zeigten sie keine Depression.

Die Mutterlauge A wurde im Exsiccator eingedampft und der Rückstand mit kleinen Mengen Benzol portionenweise ausgekocht. Der in Benzol sehr schwer lösliche Rückstand wurde verworfen. Die beim Erkalten des Benzols ausgeschiedenen Krystalle wurden nochmals aus diesem Lösungsmittel umgelöst. Schmp. 126—150° (0.07 g). Dieses Rohprodukt wurde abwechselnd aus Benzol und aus Wasser umgelöst und eine Krystallfraktion erhalten, die bei 135—140° schmolz (28 mg). Zur endgültigen Reinigung wurde 5—6-mal aus kleinen Mengen Wasser umgelöst, indem mit dieser Wassermenge ausgekocht, vom Schwererlöslichen getrennt und erkalten gelassen wurde. Durch dieses Vorgehen erhielten wir weiche, filzartige Nadeln, die bei 148—149° schmolzen, in Löslichkeitseigenschaften und Krystallform dem Isofraxidin glichen und im Gemisch mit dem Naturprodukt keine Schmelzpunktsdepression zeigten.

#### Darstellung und partielle Methylierung von 6.7.8-Trioxycumarin.

Bei der Darstellung des Nitro-pyrogallolcarbonats erwies es sich als notwendig, bei niedrigeren Temperaturen zu arbeiten als Einhorn angab: 29.0 g Pyrogallolcarbonat wurden in 96 ccm konz. Schwefelsäure von —14° eingetragen, wobei sich die Hauptmenge löste. Dann wurde unter dauerndem Umschwenken aus einem Tropftrichter eine auf —10° abgekühlte Mischung von 13.4 ccm konz. Salpetersäure und 20 ccm konz. Schwefelsäure im Verlauf von etwa 20 Min. zugefügt, wobei die Innentemperatur durch Kühlung auf —8° gehalten wurde. Die klare Reaktionsflüssigkeit wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stde. in der Kältemischung stehengelassen und dann auf 600 g Eis, das mit 5 g Harnstoff versetzt war, in dünnem Strahl ausgegossen. Der Niederschlag wurde sofort abgesaugt, kurz im Exsiccator getrocknet, das feuchte Rohprodukt mit NaCl vermischt und oftmals mit Äther ausgezogen; der Äther wurde filtriert und im Vak. auf ein kleines Volumen gebracht. Auf Zusatz von Chloroform schied sich das schön krystallisierte, bei 151—153° im Vak. schmelzende 6-Nitro-pyrogallol-2.3-carbonat (X) in reichlicher Menge aus. 53% d. Th.

11.0 g Nitro-pyrogallolcarbonat (X) wurden mit einer Mischung von 34.0 g Zinn II-chlorid, 130 ccm konz. HCl und 250 ccm Wasser  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht, die rote Lösung mit 18.5 g Zinn weiter 15 Min. gekocht, worauf sie hellgelb wurde. Sie wurde mit 600 ccm Wasser verdünnt und mit H<sub>2</sub>S vollkommen entzint. Das klare, farblose Filtrat wurde im Vak. eingedampft und im Exsiccator getrocknet. 9.8 g grauviolette Nadeln des 4-Amino-pyrogallol-chlorhydrates.

Nach der Vorschrift von Wessely und Lechner<sup>4)</sup> wurden 9.8 g Amino-pyrogallol-chlorhydrat in 140 ccm Wasser, das mit CO<sub>2</sub> gesättigt war, gelöst und in Portionen in Bombenrohren 6 Stdn. auf 145—155° erhitzt. Der Bombeninhalt wurde mit Äther extrahiert und bei 170—185°/0.03 mm (Luftbad) übergetrieben. Das Destillat wurde 2-mal mit etwa 50 ccm Benzol ausgekocht und so von tiefschmelzenden, leicht löslichen Verunreinigungen befreit. Schmp. des Apionols (1.2.3.4-Tetraoxy-benzols): 159—161° (Vak.-Röhrchen). Ausb. 5.0 g, d. s. 63.7% d. Th.

Der Apionolaldehyd wurde nach der Vorschrift von Wessely und Lechner<sup>4)</sup> dargestellt. Ausb. 41%.

2.45 g Apionolaldehyd wurden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid und 3.6 g Natriumacetat und einer Spur Jod 6 Stdn. bei 160—170° (Metallbad) gekocht. Dann wurde im Vak. eingedampft, mit etwa 30 ccm Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-Rückstand gab bei 0.02 mm und 200—220° (Luftbad) eine Fraktion, die ein helles dickes Öl darstellte. Ausbeute an rohem 6.7.8-Triacetoxy-cumarin: 4.2 g.

Dieses Acetylderivat wurde mit 63 ccm einer Mischung von gleichen Volunteilen Methylalkohol und rauchender HCl 20 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich alsbald unter Dunkelfärbung der Flüssigkeit Krystalle auszuscheiden begannen. Alles wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand nach dem Trocknen im Exsiccator im Hochvakuum fraktioniert. Bei 220—250°/0.005 mm (Luftbad) wurde ein hellgelbes Sublimat erhalten (1.8 g, d. s. 64.5% d. Th.). Schmp. des 6.7.8-Trioxycumarins (VI): 270—272° unt. Zers. und Schwärzung (Vak.-Röhrchen).

0.5 g 6.7.8-Trioxycumarin wurden in 15 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit 1.2 Mol. ätherischer Diazomethan-Lösung portionenweise versetzt. Nach 5 Stdn. wurde eingedampft und bei 180—195°/0.05 mm (Luftbad) übergetrieben. Außerdem gingen als höhere Fraktion 0.305 g Ausgangsmaterial über. Das Methylierungsprodukt wurde aus ungefähr 20 ccm Wasser umgelöst, die ausgeschiedenen Krystalle (Schmp. 155—165°) wurden verworfen (0.09 g). Die wäßrige Mutterlauge wurde im Exsiccator zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Benzol mehrmals ausgekocht. Das Ungelöste wurde nochmals sublimiert (200—210°/0.02 mm). Das Sublimat schmolz nach dem Umlösen aus Wasser bei 223—224° (Vak.) und gab mit Fraxetin deutliche Depression.

Darstellung des Apionol-2-methyläthers und Cumarin-Ringschluß.

2.5 g Nitro-pyrogallol-carbonat (X) wurden in 25 ccm absol. Äther suspendiert und mit überschüss. ätherischer Diazomethan-Lösung in kleinen Portionen übergossen. Dabei löste sich das Ausgangsmaterial auf und alsbald begann die Abscheidung des Methyläthers XI in schweren Krystallen. Sie wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. 1.6 g, Schmp. nach Destillation bei 120—130°/0.005 mm (Luftbad): 125—127° im Vakuum-Röhrchen.

4.138 mg Sbst.: 3.50 ccm  $n_{30}^D$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. CH<sub>3</sub>O 14.69. Gef. CH<sub>3</sub>O 14.58.

2.0 g Nitropyrogallol-carbonat-methyläther wurden in eine Mischung von 6.8 g kryst. ZinnII-chlorid, 26 ccm konz. HCl und 80 ccm Wasser eingetragen und zum Sieden erhitzt. Nach 15 Min. war alles klar gelöst, bei Fortsetzung des Kochens durch weitere 15 Min. wurde die Lösung wesentlich dunkler, doch konnte durch Auflösen von 3.5 g Zinn eine Aufhellung erzielt werden. Die Lösung wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt und bei 20° mit H<sub>2</sub>S entzint. Sie ließ sich leicht filtrieren. Das klare, farblose Filtrat wurde im Vak. im CO<sub>2</sub>-Strom eingeengt und schließlich im Exsiccator zur Trockne gebracht: 1.8 g. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Essigester war das Chlorhydrat XII farblos und wog 1.65 g = 91% d. Th.

1.5 g Aminopyrogallol-monomethyläther-chlorhydrat wurden im Bombenrohr in 23 ccm Wasser, das mit CO<sub>2</sub> gesättigt worden war, 6 Stdn.

auf 140—150° erhitzt. Dann wurde mit Äther extrahiert und bei 135° bis 150°/0.005 mm (Luftbad) übergetrieben. 0.5 g, Schmp. nach dem Umlösen aus Benzol: 101—102.5° (XIII).

5.216 mg Sbst.: 10.260 mg CO<sub>2</sub>, 2.485 mg H<sub>2</sub>O. — 3.919 mg Sbst.: 4.44 ccm n<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 53.83, H 5.16, CH<sub>3</sub>O 19.87.

Gef. „ 53.64, „ 5.33, „ 19.53.

0.22 g 2-Methoxy-1.3.4-trioxy-benzol (XIII) wurden gut gepulvert, mit 0.244 g Äpfelsäure gemischt und mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure auf 110—115° (Metallbad) 8—10 Min. erhitzt, bis das Schäumen sehr nachgelassen hatte. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ccm Wasser 1½ Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, dann mit Äther extrahiert. Der z. Tl. krystallinische Rückstand wurde bei 200—220°/0.02 mm (Luftbad) übergetrieben. Nach dem Umlösen aus Wasser schmolz das noch nicht reine Cumarin bei 218—221° (0.084 g). Nach nochmaligem Umlösen aus Wasser lagen feine, einheitliche Nadeln vom Schmp. 224—226° (Vak.-Röhrchen) vor, die im Gemisch mit Fraxetin (Schmp. 230°) bei 193—197°, also unter starker Depression schmolzen. Im Gemisch mit der durch partielle Methylierung von 6.7.8-Trioxycumarin erhaltenen Verbindung (s. o.) vom Schmp. 223—224° gab dagegen unser synthetisches Produkt keine Depression.

3.479 mg Sbst.: 7.295 mg CO<sub>2</sub>, 1.220 mg H<sub>2</sub>O. — 4.106 mg Sbst.: 3.37 ccm n<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 57.68, H 3.87, CH<sub>3</sub>O 14.90.

Gef. „ 57.19, „ 3.92, „ 14.15.

## 287. Ernst Späth, Ferdinand Schlemmer, Gerhard Schenck und Adolf Gempp: Über einen neuen stickstoffhaltigen Inhaltsstoff von *Sanguinaria canadensis* L.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Pflanzen-chem. Forschungsabteil. d. Chem. Fabriken Knoll A.-G. in Ludwigshafen a. Rh.]

(Eingegangen am 7. Juli 1937.)

Seit mehr als 100 Jahren kennt man Alkaloide der in den Vereinigten Staaten von Nordamerika offizinellen Blutwurzel, welche den Wurzelstock der zu den Papaveraceen gehörigen *Sanguinaria canadensis* L. vorstellt. Eine Reihe von Chemikern hat sich mit der Charakterisierung der einzelnen Basen beschäftigt, so insbesondere E. Schmidt, J. Gadamer und Schüler dieser Forscher. J. Gadamer<sup>1)</sup> hat die Konstitution des in *Sanguinaria canadensis*, ferner in *Xanthoxylum brachyacanthum*, *Chelidonium majus*, *Corydalis ternata*, *Dicentra oregana* und anderen Pflanzen vorkommenden Allokryptopins nach Formel I aufgeklärt. Die Konstitution von zwei weiteren *Sanguinaria*-Alkaloiden, des Chelerythrins (II) und des Sanguinarins (III), welche die Hauptalkaloide dieser Droge vorstellen, wurde von E. Späth und F. Kuffner ermittelt<sup>2)</sup>. Auch Chelerythrin und Sanguinarin kommen nicht nur in *Sanguinaria canadensis* vor, sondern sind auch in anderen verwandten

<sup>1)</sup> J. Gadamer u. H. Legerlotz, Arch. Pharmaz. **258**, 148 [1920].

<sup>2)</sup> B. **64**, 370, 1123, 2034 [1931].