

304. Ernst Späth und Ernst Dobrowolny: Synthese des Fraxetins, des Fraxidins und des Iso-fraxidins (XLII. Mittell. über natürliche Cumarine).

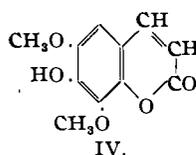
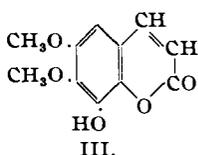
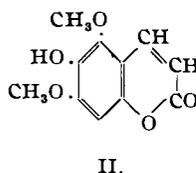
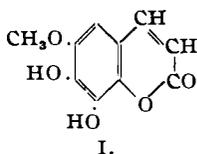
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 22. Juli 1938.)

Durch die Hydrolyse des Glucosids Fraxin, das ein altbekannter Inhaltsstoff der Eschenrinde ist, erhielt Fürst Salm-Horstmar¹⁾ das Aglucon Fraxetin, dessen Konstitution I erst vor einigen Jahren durch F. Wessely und E. Demmer²⁾ aufgeklärt worden ist. E. Späth und Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa fanden als neue Cumarine in der Eschenrinde (von *Fraxinus excelsior* L.) noch das Fraxinol (II)³⁾, ferner das Fraxidin (III) und das Iso-fraxidin (IV)⁴⁾.

Synthetische Versuche von E. Späth und Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa führten zunächst zur künstlichen Darstellung des Fraxinols³⁾, später konnte durch die fraktionierte Methylierung des Fraxetins (I) auch die Partialsynthese des Fraxidins und des Iso-fraxidins von den gleichen Autoren⁵⁾ ausgeführt werden. Es gelang hingegen nicht, Verbindungen zu erhalten, die als Ausgangsmaterial für eine Synthese des Fraxetins geeignet gewesen wären, vielmehr führten die Versuche zu einem Isomeren des Fraxetins, das entweder als 7- oder 8-Methyläther des 6.7.8-Trioxy-cumarins aufzufassen ist.

Wir haben diese Arbeiten nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt und nach manchen vergeblichen Versuchen die Synthese des Fraxetins erreichen können.



Das durch Verseifung von 4-Nitro-pyrogallol-carbonat leicht zugängliche 4-Nitro-1.2.3-trioxy-benzol haben wir partiell methyliert in der Erwartung, daß die Nitrogruppe und die sonstigen sterischen Verhältnisse die Bildung des 4-Nitro-1-methoxy-2.3-dioxy-benzols begünstigen würden. Nach der Reinigung über ein Bleisalz und nach erfolgter Hochvakuumdestillation lag uns ein Monomethyläther des 4-Nitro-pyrogallols vor, der eine einheitliche Verbindung vorstellte und bei 127—128° schmolz. Bei der Verseifung des

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

²⁾ B. **61**, 1279 [1928]; **62**, 120 [1929].

³⁾ B. **70**, 698 [1937].

⁴⁾ B. **70**, 1019 [1937].

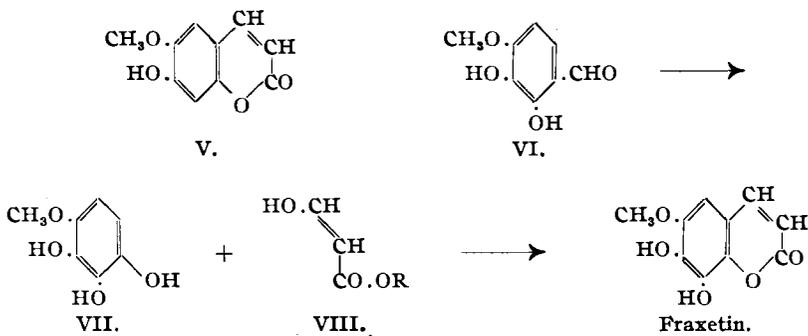
⁵⁾ B. **70**, 1672 [1937].

von uns⁵⁾ seinerzeit beschriebenen 4-Nitro-pyrogallol-3-methyläther-1.2-carbonates haben wir den 4-Nitro-pyrogallol-3-methyläther vom Schmp. 122—123° erhalten. Nach dem Ergebnis der Mischprobe war er mit dem bei 127—128° schmelzenden Methyläther nicht identisch. Dieser Stoff stellt demnach den 1- oder 2-Methyläther des 4-Nitro-pyrogallols vor. Bei den von uns vorgenommenen Versuchen, durch Reduktion der Nitrogruppe des Methyläthers vom Schmp. 127—128° und Verkochen der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates der entstandenen Base zu einem der beiden Monomethyläther des Apionols (1.2.3.4-Tetraoxy-benzol) zu gelangen, erhielten wir nur Apionol, da offenbar bei der Durchführung einer der genannten Reaktionsstufen Aufspaltung der Methoxylgruppe zum phenolischen Hydroxyl eingetreten war. Versuche, das Apionol partiell zu methylieren, hatten insofern keinen Erfolg, als die Reindarstellung des gewünschten Methyläthers VII großen Schwierigkeiten begegnete. Wir haben nun den nach der Vorschrift von F. Wessely und F. Lechner⁶⁾ dargestellten 2.3.4.5-Tetraoxybenzaldehyd mit Malonsäure in Pyridin unter Zusatz von Anilin kondensiert und die als Zwischenprodukt isolierte 6.7.8-Trioxycumarin-carbonsäure-(3) (Schmp. 246—248°) durch Hochvakuumdestillation decarboxyliert. So erhielten wir in guter Ausbeute 6.7.8-Trioxycumarin. Weder durch partielle Methylierung dieser Verbindung noch durch Methylierung eines Carboxylderivates des 6.7.8-Trioxycumarins konnte Fraxetin erhalten werden. Es wäre vielleicht möglich gewesen, hier durch Variation der Versuchsbedingungen und Einsatz von viel Material Erfolge zu erzielen, doch zogen wir es vor, auf anderem Wege die Synthese zu versuchen.

Scopoletin (V) wurde in Eisessig nitriert und das erhaltene Nitroscopoletin mit Natriumhydrosulfit reduziert. So entstand ein Aminoscopoletin (Schmp. 195—197°), dessen Methyläther dargestellt wurde. Durch Erhitzen der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates unseres Aminoscopoletins wurde die Aminogruppe hydrolytisch eliminiert und ein Oxy-scopoletin gewonnen, das den Schmp. 260—263° aufwies. Schon dieser Schmp. zeigte eindeutig, daß nicht das erwartete Fraxetin vorlag. Dies wurde noch durch die Methylierung mit Diazomethan ergänzt, bei der weder 5.6.7-Trimethoxy-cumarin (Schmp. 76—77°) noch 6.7.8-Trimethoxy-cumarin (Schmp. 104—105°) entstand, sondern ein bei 146—148° schmelzendes Isomeres. Wegen der Bildungsweise aus Scopoletin kann diese Verbindung nur mehr der 3- oder 4-Methoxy-scopoletin-methyläther sein. In ähnlicher Weise wurde Äsculetin-dimethyläther nitriert, der Nitro-äsculetin-dimethyläther (Schmp. 256—259°) mittels Zinns und Zinnchlorürs in salzsaurer Lösung in den entsprechenden Amino-äsculetin-dimethyläther (Schmp. 183—184°) verwandelt und daraus wie oben ein Oxy-äsculetin-dimethyläther (Schmp. 222—223°) erhalten. Sein Methylierungsprodukt schmolz bei 148—150°, war also wohl mit dem aus Nitroscopoletin in analoger Weise zugänglichen Methoxy-scopoletin-methyläther (Schmp. 146—148°) identisch. Da der Oxy-äsculetin-dimethyläther mit EisenIII-chlorid eine Grünfärbung gibt, enthält er jedenfalls die Phenylbrenztraubensäure-Gruppierung und stellt demnach wohl 3-Oxy-6.7-dimethoxy-cumarin vor. Für die 4-Oxycumarine (Benzotetronsäuren) gilt eine rotbraune Eisenchloridreaktion als charakteristisch.

⁶⁾ Monatsh. Chem. **60**, 159 [1932].

Da alle diese Methoden zwar zu an sich interessanten Verbindungen, nicht aber zu dem gesuchten Naturstoff geführt hatten, versuchten wir nun die Anwendung der Dakinschen Reaktion auf den 2.3-Dioxy-4-methoxybenzaldehyd (VI). Diesen Stoff hat vor mehreren Jahren F. Mauthner⁷⁾ dargestellt, aber zunächst als 3.4-Dioxy-2-methoxybenzaldehyd aufgefaßt. Kürzlich hat aber derselbe Autor⁸⁾ einwandfrei die richtige Struktur VI des Aldehydes nachgewiesen. Wir finden in Übereinstimmung mit den Angaben Mauthners den Schmp. des Aldehyds bei 118°, während W. Baker und C. Evans⁹⁾ dafür 69.5° angeben. Man kann die Mitteilung von Mauthner



als verläßlich, dagegen die der englischen Autoren als prüfungsbedürftig ansehen. Der von uns erhaltene 2.3-Dioxy-4-methoxybenzaldehyd (VI) reagierte glatt mit alkalischer Wasserstoffperoxyd-Lösung und ergab in guter Ausbeute den bisher unbekanntenen, von uns mehrfach gesuchten Apionol-1-methyläther (VII) vom Schmp. 116—117°. Im Gegensatz zu diesem Befund steht die Mitteilung von W. Baker und C. Evans⁹⁾, welche angeben, daß ihr Aldehyd, der wohl von unserem Aldehyd verschieden ist, mittels H_2O_2 nicht zu einem Derivat des Apionols umgewandelt werden kann.

Bei dem Versuche, den Apionol-1-methyläther (VII) mit Äpfelsäure und Schwefelsäure nach Pechmann zu einem Cumarin zu kondensieren, erhielten wir, wieder unter Aufspaltung der Methoxygruppe, 6.7.8-Trioxy-cumarin. Von Erfolg war schließlich die Einwirkung von Formylessigester (VIII) in Form seiner Na-Verbindung auf unseren Apionol-1-methyläther. Hierbei entstand ein Gemisch von phenolischen Verbindungen, aus dem durch Hochvakuumdestillation und andere Operationen reines Fraxetin herausgearbeitet werden konnte.

Damit war die Synthese des Fraxetins I endlich verwirklicht. Da nach E. Späth und Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa⁵⁾ die Umwandlung des Fraxetins (I) in Fraxidin (III) und Isofraxidin (IV) als Partialsynthese anzusehen ist, bedeutet die von uns ausgeführte künstliche Darstellung des Fraxetins auch den Schlußstein zur Synthese dieser beiden natürlichen Cumarine.

⁷⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 313 [1936].

⁸⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **150**, 257 [1938].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **1938**, 372.

Beschreibung der Versuche.

Versuche, ausgehend vom 4-Nitro-pyrogallol.

5.2 g 4-Nitro-pyrogallol¹⁰⁾ wurden mit der für die Methylierung einer phenolischen Hydroxygruppe berechneten Menge ätherischer Diazomethan-Lösung (titriert gegen 4-proz. ätherische Jod-Lösung) versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich sogleich dunkler. Nach 12-stdg. Stehenlassen wurde abgedampft, der Rückstand mit 400 ccm Wasser ausgekocht und heiß filtriert. Nach dem Erkalten wurde mit kaltgesättigter neutraler Bleiacetat-Lösung gefällt, die voluminöse Fällung abgesaugt und das Pb-Salz mit 5-proz. Schwefelsäure zersetzt. Durch Ausäthern wurde ein rotorange gefärbtes Rohprodukt erhalten, das bei 0.05 mm und 130—140° (Luftbad) übergetrieben wurde. Die durch mehrmaliges Ausziehen mit heißem, tief-siedendem Petroläther und Hochvakuum-Destillation erhaltene Fraktion krystallisierte nach Wiederholung der Petrolätherbehandlung und ergab schließlich aus Äther-Petroläther einen einheitlichen 4-Nitro-pyrogallol-(1- oder 2-)monomethyläther vom Schmp. 127—128°.

2.026 mg Sbst.: 1.98 ccm n_{D30} -Na₂S₂O₃.

C₇H₇O₆N. Ber. CH₃O 16.75. Gef. CH₃O 16.85.

Eine kleine Menge 4-Nitro-pyrogallol-3-methyläther-1.2-carbonat⁵⁾ wurde mit 100 Teilen Wasser 30 Min. gekocht, im Vak. eingedampft und der Rückstand bei 1 mm und 130—140° (Luftbad) übergetrieben. Schmp. des entstandenen 4-Nitro-pyrogallol-3-methyläthers: 122—123°. Im Gemisch mit dem oben beschriebenen Isomeren (Schmp. 127—128°) trat starke Schmp.-Erniedrigung auf.

6.7.8-Trioxycumarin.

1 g 2.3.4.5-Tetraoxy-benzaldehyd wurde mit 1.22 g Malonsäure und 4 ccm Pyridin versetzt und 0.5 g Anilin zugegeben. Dieser Ansatz wurde 36 Stdn. bei 30—40° stehengelassen. Dann wurde mit 3-proz. HCl neutralisiert, schwach sauer gemacht und der allmählich ausfallende Niederschlag aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Gelbliche Nadeln von 6.7.8-Trioxycumarin-carbonsäure-(3), die bei 246—248° (Vak.-Röhrchen) schmolzen. 1.06 g.

Bei der Sublimation bei 0.05 mm gingen unter CO₂-Bildung bei 220—240° (Luftbad) 0.74 g 6.7.8-Trioxycumarin über. Schmp. nach dem Umlösen aus Alkohol/Wasser: 270—272° (Vak.-Röhrchen).

Versuche mit Scopoletin und Äsculetin.

1 g Scopoletin wurde mit 15 ccm Eisessig übergossen und 4.75 ccm Nitriersäure (bereitet durch Verdünnen eines Gemisches von 9 ccm HNO₃, d 1.4 und 1 ccm HNO₃, d 1.5, mit Eisessig auf 100 ccm) zugefügt. Das Scopoletin begann bald in Lösung zu gehen, dann schieden sich allmählich gelbbraune Krystalle aus. Nach einer Einwirkungsdauer von 25 Min. wurde mit 125 ccm Wasser verdünnt, einige Stdn. im Eisschrank stehengelassen

¹⁰⁾ A. Einhorn, J. Coblner u. H. Pfeiffer, B. 37, 100 [1904].

und abgesaugt. Schmp. des rohen 3-Nitro-scopoletins: 180—185°, Ausb. 1.03 g.

0.1 g Nitroscopoletin wurde in 10 ccm Wasser gelöst, mit 2.2 ccm 5-proz. NaOH alkalisch gemacht und 0.485 g Natriumhydrosulfit zugesetzt. Nach kurzem Erwärmen auf 50° entfärbte sich die Lösung. Sie wurde sogleich abgekühlt und mit Äther extrahiert. Durch Sublimation im Hochvakuum wurde das 3-Amino-scopoletin gereinigt und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 195—197°.

2.092 mg Sbst.: 1.83 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₁₀H₉O₄N. Ber. CH₃O 14.97. Gef. CH₃O 15.08.

Eine Probe dieser Verbindung wurde mit Diazomethan methyliert. Der erhaltene 3-Amino-äsculetin-dimethyläther schmolz nach Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Petroläther bei 175—177° (Vak.-Röhrchen).

0.990 mg Sbst.: 1.63 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₁₁H₁₁O₄N. Ber. CH₃O 28.05. Gef. CH₃O 28.38.

0.02 g dieses Aminoscopoletins wurden mit einem Gemisch von 7 ccm Wasser und 0.4 ccm 5-proz. HCl im evakuierten Bombenrohr 5 Stdn. auf 150° erhitzt. Der Bombeninhalt wurde mit Äther extrahiert und der Rückstand bei 0.05 mm sublimiert. Vak.-Schmp.: 260—263° (3-Oxy-scopoletin).

1.517 mg Sbst.: 1.29 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₁₀H₈O₅. Ber. CH₃O 14.90. Gef. CH₃O 14.66.

Eine Probe dieser Verbindung wurde mit Diazomethan methyliert; Schmp. des 3.6.7-Trimethoxy-cumarins nach Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Petroläther unter Druck, dann aus Methanol-Wasser: 146—148° (Vak.-Röhrchen).

1 g Äsculetin-dimethyläther wurde in 19 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst und eine Lösung von 0.28 ccm rauchender Salpetersäure mit 5 ccm Eisessig zugefügt. Nun wurde 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, der erhaltene schwere Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Schmp. des 3-Nitro-äsculetin-dimethyläthers: 256—259° (Vak.-Röhrchen, unt. Zers.). Ausb. 1.043 g.

2.159 mg Sbst.: 3.14 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₁₁H₉O₆N. Ber. CH₃O 24.71. Gef. CH₃O 25.07.

1 g des obigen Nitro-äsculetin-dimethyläthers wurde mit 70 ccm konz. HCl und 13.67 g wasserfreiem SnCl₂ und etwas gefällttem Zinn kurz auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch, aus welchem sich ein weißer Niederschlag ausgeschieden hatte, wurde mit Wasser verdünnt, schwach ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt ging bei 0.05 mm und 150—160° (Luftbad) über und schmolz bei 183—184° (Vak.-Röhrchen); 0.743 g 3-Amino-äsculetin-dimethyläther.

2.433 mg Sbst.: 3.91 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₁₁H₁₁O₄N. Ber. CH₃O 28.05. Gef. CH₃O 27.70.

0.7 g dieses Aminoäsculetin-dimethyläthers wurden in einem Bombenrohr mit 14.5 ccm 5-proz. HCl und 20 ccm Wasser versetzt, evakuiert

und zugeschmolzen. Nun wurde $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 150° erhitzt und die fast farblose Reaktionslösung über Nacht mit Äther extrahiert. Schmp. des 3-Oxy-äsculetin-dimethyläthers nach Hochvakuumsublimation: $222-223^{\circ}$ (Vak.-Röhrchen); 0.362 g.

2.917 mg Sbst.: 4.67 ccm n_{30}° - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$. Ber. CH_3O 27.93. Gef. CH_3O 27.59.

0.1 g dieser Verbindung wurde mit überschüss. Diazomethan methyliert. Das 3.6.7-Trimethoxy-cumarin erstarrte nach der Hochvakuumdestillation sofort und schmolz bei $148-150^{\circ}$; 0.103 g.

2.097 g Sbst.: 4.82 ccm n_{30}° - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$. Ber. CH_3O 39.41. Gef. CH_3O 39.62.

Synthese des Fraxetins.

4-Methoxy-2.3-dioxy-benzaldehyd⁸⁾ ging bei 0.05 mm und 130 bis 140° (Luftbad) über; Schmp. $117-118^{\circ}$.

1.5 g des Aldehydes VI wurden in 9.55 ccm n -NaOH gelöst und 12.64 ccm 3-proz. H_2O_2 hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch, das sich unter starker Erwärmung dunkel färbte, wurde 1 Stde. sich selbst überlassen, dann mit NaHCO_3 gesättigt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Bei 0.05 mm und $140-150^{\circ}$ ging der Apionol-1-methyläther (VII) flott über und erstarrte leicht zu Krystallen, die nach Reinigung durch Umlösen aus Äther-Petroläther und mehrfacher Hochvakuumdestillation den Schmp. $116-117^{\circ}$ zeigten. Im Gemisch mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten Aldehyd VI trat starke Schmp.-Erniedrigung ein. Ausb. 0.894 g.

1.933 mg Sbst.: 2.20 ccm n_{30}° - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$. Ber. CH_3O 19.87. Gef. CH_3O 19.62.

0.4 g Apionol-1-methyläther wurden mit 1 g frisch dargestelltem Natriumformylessigester und 50 ccm absol. Alkohol in ein Bombenrohr gebracht, evakuiert, zugeschmolzen und öfters geschüttelt. Nach 48-stdg. Stehenlassen bei 25° wurde 1 Stde. im Wasserbade erhitzt, mit HCl schwach angesäuert, mit Wasser verdünnt und der Alkohol im Vak. verjagt. Dann wurde mit Äther extrahiert und der Rückstand bei 0.05 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf bei $140-150^{\circ}$ (Trimesinsäureester) ging bei $200-230^{\circ}$ die Hauptmenge als braunes Öl über. Dieses wurde mit Wasser ausgekocht, die filtrierte wäßrige Lösung mit Äther extrahiert, der Ätherauszug wieder im Hochvakuum destilliert und aus Äther unter Druck umgelöst. Die schwerst-lösliche Fraktion sublimierte bei 0.05 mm/ $180-190^{\circ}$ (Luftbad) und ergab nach neuerlichem Auskochen mit Äther zur Entfernung öligter Beimengungen und Hochvakuumsublimation synthetisches Fraxetin (I), das bei 230° bis 232° schmolz; im Gemisch mit dem Naturstoff keine Depression. Ausb. 0.02 g.

2.108 mg Sbst.: 1.81 ccm n_{30}° - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5$. Ber. CH_3O 14.90. Gef. CH_3O 14.80.