

gegangen ist. Aus der erkalteten Lösung krystallisiert das gemischte Säure-anhydrid in gelblichen Flittern (5 g). Es kann aus Essigsäure-anhydrid umkrystallisiert werden. Durch siedenden Eisessig wird langsam Methyl-anthrachinon-carbonsäure zurückgebildet.

0.1536 g Sbst.: 0.3943 g CO₂, 0.0552 g H₂O.

C₁₈H₁₂O₅. Ber. C 70.11, H 3.92. Gef. C 70.01, H 4.02.

Das gemischte Anhydrid beginnt bei 173° zu schmelzen, erstarrt aber vor dem völligen Durchschmelzen unter Abgabe von Essigsäure-anhydrid zu 2-Methyl-anthrachinon-1-carbonsäure-anhydrid.

Dieses einfache Säure-anhydrid läßt sich auch durch 1/2-stdg. Kochen des gemischten Anhydrides (3 g) mit Nitro-benzol (20 ccm) erhalten, wobei Essigsäure-anhydrid entweicht. Beim Erkalten krystallisiert das einfache Anhydrid (2.1 g), das, aus trockenem Pyridin (400 ccm) umgelöst, blaßgelbe, prismatische Blätter bildet und bei 268.5° unter Dunkelfärbung schmilzt. Einen Tag dem Lichte ausgesetzt, wird es dunkelbraun.

Beide Säure-anhydride, das einfache und das gemischte, geben in absol. Alkohol mit Natrium-amalgam eine olivgrüne, küpen-artige Lösung wie Anthrachinon und zeigen im übrigen die Eigenschaften der Anhydride der nicht-methylierten Reihe.

13. F. Wessely und K. Sturm: Zur Konstitution des Daphnins.

[Aus d. II. Chem. Universitäts-Institut Wien.]

(Eingegangen am 24. November 1928.)

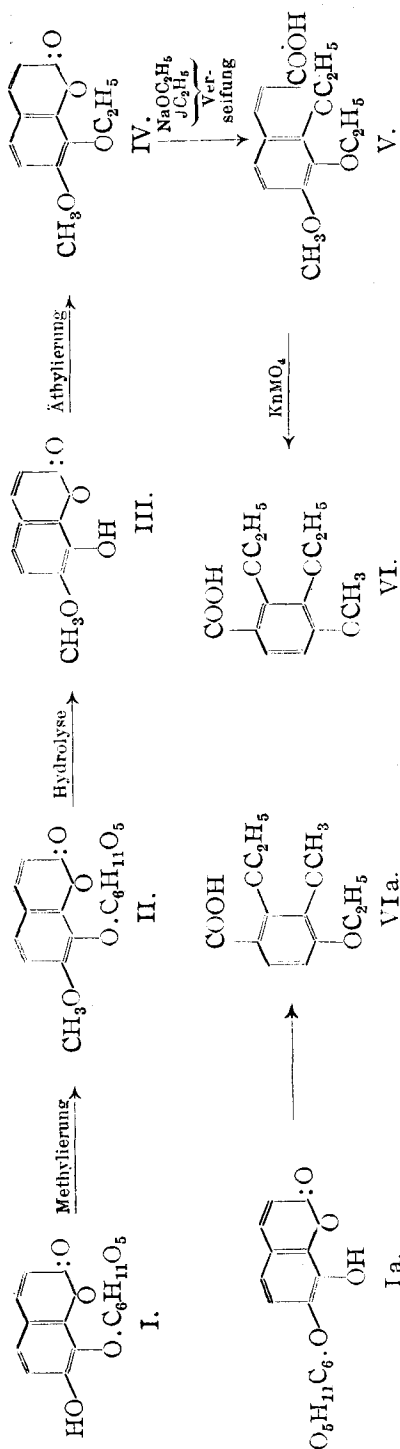
Zur Fortführung der Untersuchung über das Fraxin mußten wir die Konstitution des in der Rinde von Daphne-Arten vorkommenden Glucosides Daphnin kennen.

In neuerer Zeit wurde von P. Leone¹⁾ durch Kupplung von Daphnetin (7.8-Dioxy-cumarin) mit β-Aceto-bromglucose ein Glucodaphnetin dargestellt, das nach den Angaben des genannten Autors mit dem natürlichen Glucosid Daphnin identisch sein soll. Diese Synthese konnte aber keine Entscheidung zwischen den für das Glucosid möglichen Formeln I und Ia bringen. Wir müssen schon hier darauf hinweisen, daß unsere Ergebnisse streng genommen nur für das synthetische Glucosid gelten, da die Versuche nur mit diesem durchgeführt werden konnten. Obwohl die Wiederholung der Versuche von Leone im allgemeinen dessen Angaben bestätigten, wollen wir die für das synthetische Glucosid nachgewiesene Struktur erst dann mit voller Sicherheit auf das Naturprodukt übertragen wissen, wenn uns solches zu Vergleichszwecken zur Verfügung steht²⁾.

Der Weg, den wir zur Konstitutions-Aufklärung beschritten, war folgender: Daphnin wurde mit Diazo-methan behandelt und das rohe Methylierungsprodukt, in dem die freie Hydroxylgruppe des Daphnins methyliert ist, hydrolysiert. Das so erhaltene Monomethyl-daphnetin

¹⁾ Gazz. chim. Ital. 55, 673 [1925]; dort auch die ältere Literatur über Daphnin.

²⁾ Wenn im Folgenden Daphnin oder seine Derivate angeführt sind, betrifft es immer die synthetischen Präparate.



lieferte mit Diazo-äthan ein Methyl-äthyl-daphnetin, das durch Alkali und Jodäthyl zu einem Methoxy-diäthoxy-zimtsäure-ester aufgespalten wurde. Nach dessen Verseifung zur entsprechenden Methoxy-diäthoxy-zimtsäure ergab die Oxydation der letzteren eine Methoxy-diäthoxy-benzoesäure.

Je nach der Konstitution des Daphnins muß der substituierten Benzoesäure, die durch die beschriebenen Reaktionen entsteht, eine verschiedene Formel zukommen. Ist z. B. I der richtige Ausdruck für das Daphnin, so kommt der Methoxy-diäthoxy-benzoesäure die Formel VI zu, während unter Zugrundelegung der Formel Ia die Benzoesäure VIa entstehen muß.

Eine Säure der Konstitution VI ließ sich nun durch erschöpfende Äthylierung des 4-Monomethyl-pyrogallol-carbonsäure-methyl-esters³⁾ und nachträgliche Verseifung des Esters erhalten. Sie stimmt in allen Eigenschaften mit der Abbau-säure aus dem Daphnin überein, so daß auf Grund dieser Tatsache dem Daphnin die Konstitution eines 8-Gluco-7.8-dioxy-cumarins I zukommt. Die Zwischenprodukte des Abbaues entsprechen dann den oben angegebenen Formeln II–V.

³⁾ Herzog und Pollak, Monatsh. Chem. **23**, 706 [1902], **25**, 507 [1904]. Diese Autoren stützen sich bei ihrem Beweis, daß bei der partiellen Methylierung von Pyrogallol-carbonsäure der 4-Monomethyläther entsteht, auf Folgendes: 1. entsteht aus der Monomethyläther-säure durch CO₂-Abspaltung ein Pyrogallol-monomethyläther, dem nach den Untersuchungen von Graebe und Heß, A. **340**, 234, die Konstitution eines 1-Monomethyl-pyrogallol-äthers zukommt; 2. auf die bekannte Tatsache, daß zur Carboxylgruppe ortho-ständiges Hydroxyl mit Diazo-methan schwer verätherbar ist; diese Tatsache ist wichtig, da ja auch aus der 2-Monomethyl-pyrogallol-carbonsäure durch CO₂-Verlust der

Die Brauchbarkeit unserer Konstitutions-Bestimmung hängt davon ab, ob die Alkylierung des Glucosides einheitlich verläuft, da es immerhin denkbar wäre, daß auch bei der Methylierung mit Diazo-methan nicht nur die ursprünglich freie OH-Gruppe des Benzolkernes besetzt wird. Es könnten durch derartige Nebenreaktionen die von uns gezogenen Schlüsse hinfällig werden. Wir haben nun keine Anzeichen für Nebenreaktionen finden können. Sowohl bei der Methylierung des Daphnins, als auch des Tetraacetyl-daphnins — wir haben sogar in den meisten Fällen mit diesem gearbeitet — wurde in fast quantitativer Ausbeute das einheitliche 7-Methoxy-8-oxy-cumarin isoliert, ohne daß andere Isomere gefunden wurden. Ferner haben wir uns überzeugt, daß das 7-Äthoxy-8-methoxy-cumarin, das durch die umgekehrte Alkylierungsfolge wie beim 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin entsteht, von letzterem verschieden ist. Die Alkylierungen verlaufen also ohne Zweifel normal und beweisen außerdem, daß das verwendete Ausgangsmaterial einheitlich ist, da sonst Nebenprodukte hätten gefunden werden müssen.

Solchen Nebenprodukten sind wir aber z. B. bei der Aufarbeitung des Methylierungsgemisches von unreinem Tetraacetyl-daphnin begegnet. Bei der Kondensation von Aceto-bromglucose mit Daphnetin entsteht neben dem schön krystallisierenden Tetraacetyl-daphnin eine sirupöse Substanz, die wir nicht krystallisiert erhielten. Wird diese mit überschüssigem Diazo-methan behandelt und nachher mit Säuren hydrolysiert, so findet man als Hauptprodukt Daphnetin. Es scheint also in dieser Substanz ein Digluco-daphnetin vorzuliegen.

Beschreibung der Versuche.

Bei der Darstellung des Tetraacetyl-daphnins und des Daphnins folgten wir der Vorschrift von P. Leone. Unsere Präparate von Tetraacetyl-daphnin schmolzen bei 217^0 (Leone: 220^0).

4.717 mg Sbst.: 9.40 mg CO_2 , 2.10 mg H_2O .

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{13}$. Ber. C 54.31, H 4.76. Gef. C 54.37, H 4.98.

Hingegen zeigten unsere Präparate bedeutend geringere optische Aktivität. Leone findet in einer 2.98-proz. methylalkoholischen Lösung $[\alpha]_D^{17} = -52.52^0$. Wir haben uns vergeblich bemüht, eine Lösung der gleichen Konzentration herzustellen. Unsere analysenreinen Präparate waren in Methylalkohol ziemlich schwer löslich, so daß wir das Drehungsvermögen nur in bedeutend verdünnten Lösungen untersuchen konnten. Wir fanden in absol. Methylalkohol $[\alpha]_D^{17} = -0.13^0 \times 3.208/1 \times 0.0167 \times 0.8007 = -31.18^0$, nach neuerlichem Umlösen des Präparats $[\alpha]_D^{17} = -0.15^0 \times 3.1924/1 \times 0.0190 \times 0.7967 = -31.64^0$.

Das von uns erhaltene Daphnin schmolz bei $216-217^0$ (Leone: 215 bis 216^0).

Für eine 0.36-proz. Lösung in Methylalkohol findet Leone: $[\alpha]_D^{17} = +29.4^0$. Wir fanden im gleichen Lösungsmittel $[\alpha]_D^{17} = +0.125 \times 3.2032/1 \times 0.01714 \times 0.7956 = +29.36^0$ ⁴⁾.

1-Pyrogallol-monomethyläther entstehen kann. Die von uns gefundene Identität der Abbausäure aus dem Methyl-äthyl-daphnetin mit der synthetischen Säure aus dem Pyrogallol-carbonsäure-monomethyläther-ester beweist eindeutig die Konstitution des letzteren, da nach dem Abbauschema die zur Carboxylgruppe o-ständige Hydroxylgruppe äthyliert sein muß.

⁴⁾ In der Literatur ist bis jetzt das Drehungsvermögen des natürlichen Daphnins nicht untersucht worden. Die Rechtsdrehung des synthetischen Daphnins ist sehr auffällig. Anscheinend hatte auch Leone kein Naturprodukt in Händen, da er sonst dessen Drehung angegeben hätte, wodurch er die Identität des synthetischen Präparates mit dem natürlichen sichergestellt hätte.

7-Methoxy-8-oxy-cumarin und 7-Äthoxy-8-methoxy-cumarin.

Zur Methylierung wurden 0.5 g Tetraacetyl-daphnin in Methylalkohol heiß gelöst, rasch gekühlt und mit dem Doppelten der berechneten Menge ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt. Nach $\frac{3}{4}$ -stdg. Stehen wurde zuerst der Äther mit dem überschüssigen Diazo-methan und die Hauptmenge des Methylalkohols bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Nach kurzem Erhitzen auf 100° im Vakuum bleibt das methylierte Tetraacetyl-daphnin als amorphe Masse zurück. Zur Hydrolyse wurde dieses mit verd. H_2SO_4 (1:8) zuerst $\frac{1}{4}$ Stde. am Wasserbade und dann über freier Flamme bis zur völligen Lösung gekocht. Die schwefelsaure Lösung wurde mit Äther erschöpfend extrahiert und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand bei 0.2 mm und 180° (Bad) destilliert. Es wurden 0.16 g eines noch nicht völlig reinen 7-Methoxy-8-oxy-cumarins (III) vom Schmp. 168° erhalten. Nach dem Umlösen aus verd. Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 175° (korr., nach kurzem vorherigem Sintern).

3.08 mg Sbst.: 3.795 mg AgJ.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4 = \text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3(\text{OCH}_3)$. Ber. OCH_3 16.15. Gef. OCH_3 16.28.

Die Methylierung von 0.139 g Daphnin ergab nach ähnlicher Aufarbeitung 0.06 g (85% d. Th.) des gleichen Monomethyl-daphnetins.

Zur Äthylierung wurden 1 g Tetraacetyl-daphnin in absol. Äthylalkohol gelöst und $\frac{3}{4}$ Stdn. mit einer ätherischen Diazo-äthan-Lösung (das Doppelte der berechneten Menge) stehen gelassen. Die weitere Aufarbeitung war die gleiche wie sie bei der Methylierung beschrieben wurde. Es wurden bei der Destillation bei 0.4 mm und 160–170° (Badtemperatur) 0.37 g (80% d. Th.) des 7-Äthoxy-8-oxy-cumarins erhalten. Aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, schmolz die Substanz bei 145° (korr.) nach kurzem vorherigem Sintern.

3.490 mg Sbst.: 3.990 mg AgJ.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4 = \text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)$. Ber. OC_2H_5 21.84. Gef. OC_2H_5 21.93.

7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin (IV).

7-Methoxy-8-oxy-cumarin wurde nach dem Lösen in absol. Alkohol mit einem Überschuß von Diazo-äthan behandelt. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde bei 0.4 mm destilliert und nach einem geringen Vorlauf die Fraktion bei 190° Badtemperatur aufgefangen. Nach neuerlicher Destillation wurde das Destillat aus Äther-Ligroin umkrystallisiert und so in einer Ausbeute von 80–90% reines 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin vom Schmp. 85.5° (korr.) erhalten.

2.955 mg Sbst.: 6.29 mg AgJ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4 = \text{C}_9\text{H}_4\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)$. Ber. AgJ-Zahl 213.4. Gef. AgJ-Zahl 212.9.

7-Äthoxy-8-methoxy-cumarin.

7-Äthoxy-8-oxy-cumarin wurde in absol. Methylalkohol mit einem Überschuß von Diazo-methan in Äther versetzt. Nach 12-stdg. Stehen wurden die Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther umgelöst. Die Verbindung schmilzt bei 80.5° (korr.). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem isomeren 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin zeigte eine Depression von 20°.

2.190 mg Sbst.: 4.780 mg AgJ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4 = \text{C}_9\text{H}_4\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)$. Ber. AgJ-Zahl 213.4. Gef. AgJ-Zahl 218.2.

Aufspaltung des 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarins zur
2,3-Diäthoxy-4-methoxy-benzoesäure.

0.3 g 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin wurden mit 1.2 ccm Natrium-methylat-Lösung (die 0.0662 g Na enthielt) und etwas absol. Äthylalkohol in der Bombe 6 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Nach dem Öffnen der Bombe wurden 1.14 g Jodäthyl, mit absol. Alkohol verdünnt, zugefügt und weitere 12 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Der Alkohol wurde verjagt und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Waschen mit verd. NaOH und dem Trocknen über Na_2SO_4 0.344 g eines Öles, das ohne weitere Reinigung mit dem Doppelten der berechneten Menge 1-n. NaOH in der Hitze verseift wurde. Nach dem Ansäuern wurde der entstandene Niederschlag in NaHCO_3 gelöst, und diese Lösung kurz ausgeäthert. Nach dem Ansäuern wurde erschöpfend mit Äther ausgezogen und der Rückstand (0.25 g) aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 157—158°.

2.285 mg Sbst.: 6.180 mg AgJ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5 = \text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Ber. AgJ-Zahl 264.8. Gef. AgJ-Zahl 270.4.

Die Substanz stellt also die erwartete 4-Methoxy-2,3-diäthoxy-zimtsäure dar⁵⁾.

Zur Oxydation wurden 0.2 g der Zimtsäure in der entsprechenden Menge 1-n. NaOH gelöst und mit 33.7 ccm einer verd. Kaliumpermanganat-Lösung, die im Kubikzentimeter 0.0104 g KMnO_4 enthielt, in mehreren Portionen versetzt. Die Oxydation wurde am Wasserbade zu Ende geführt und nach der Entfärbung SO_2 -Gas eingeleitet. Nach dem Ansäuern wurde mit Äther extrahiert. Diese Lösung hinterließ nach dem Verdampfen einen krystallinischen Rückstand, der zur Entfernung der Oxalsäure mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 0.17 g. Die Säure schmolz ohne Umlösen bei 66°; der Misch-Schmelzpunkt mit der später beschriebenen synthetischen 2,3-Diäthoxy-4-methoxy-benzoesäure lag bei 66°. Zur Reinigung wurde die Säure teils aus Ligroin, teils aus Äther-Petroläther umgelöst. Sorgfältige Fraktionierung des Rohproduktes ergab in den einzelnen Krystallisationen eine Säure, deren Schmp. zwischen 74° und 76° (korr.) lag und deren Gemisch mit der synthetischen Säure keine Depression ergab.

2.125 mg Sbst.: 6.12 mg AgJ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5 = \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Ber. AgJ-Zahl 293.5. Gef. AgJ-Zahl 288.

Synthese der 2,3-Diäthoxy-4-methoxy-benzoesäure.

0.2 g 4-Methyl-pyrogallol-carbonsäure-methylester, der nach Herzig und Pollak⁶⁾ dargestellt war, wurden 4-mal mit Diazo-äthan aus je 1 ccm Nitroso-äthyl-urethan in ätherischer Lösung versetzt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde bei 0.2 mm und 140—145° destilliert, wobei 0.28 g Ester gewonnen wurden. Dieser wurde mit überschüssiger 1-n. NaOH in der Hitze verseift und die Säure nach dem Ansäuern mit Äther extrahiert. Aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, schmolz die Verbindung bei 75° (korr.) nach vorherigem Sintern.

4.170 mg Sbst.: 9.19 mg CO_2 , 2.56 mg H_2O . — 2.502 mg Sbst.: 7.20 mg AgJ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5 = \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2(\text{OCH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Ber. C 59.97, H 6.72, AgJ-Zahl 293.5.
Gef. „ 60.13, „ 6.87, „ 287.8.

⁵⁾ Vermutlich liegt die *trans*-Form der Säure vor.

⁶⁾ Monatsh. Chem. **23**, 706 [1902].