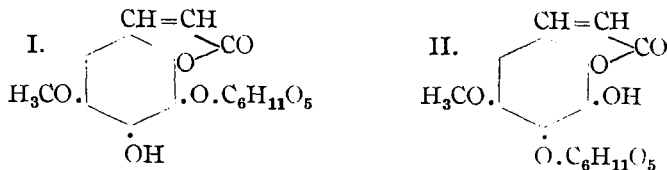


#### 14. F. Wessely und E. Demmer: Konstitution und Eigenschaften des Fraxins.

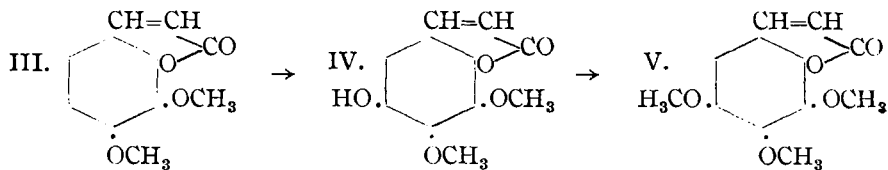
[Aus d. II. Chem. Universitäts-Institut Wien.]

(Eingegangen am 24. November 1928.)

Nach der früher<sup>1)</sup> festgestellten Konstitution des Fraxetins als 6-Methoxy-7,8-dioxy-cumarin blieben für das Glucosid Fraxin von 24 Möglichkeiten nur mehr die Formeln I und II zur Diskussion.



Zunächst versuchten wir, auf ähnlichem Wege, wie es in der voranstehenden Arbeit für das Daphnin beschrieben wurde, den Konstitutionsbeweis zu führen, doch mußten wir, obwohl alle Abbaureaktionen schon längst beendet waren, unseren Plan ändern, da sich der Synthese der Vergleichs-Substanzen unerwartete Schwierigkeiten in den Weg stellten. Wir kamen jedoch auf andere Weise an das Ziel. Schon in der ersten Mitteilung haben wir erwähnt, daß Bargellini<sup>2)</sup> durch Oxydation von Dimethyldaphnetin (III) mit Persulfat unter Eintritt einer Hydroxylgruppe eine Verbindung erhielt, die er für den Monomethyläther des Fraxetins oder eines Isomeren hält. Nach unseren Versuchen ist letzteres richtig, da dieses Oxydationsprodukt (IV) bei der Methylierung Dimethylfraxetin (V) liefert. Es tritt also tatsächlich die neue Hydroxylgruppe den alten benachbart in den Kern ein.



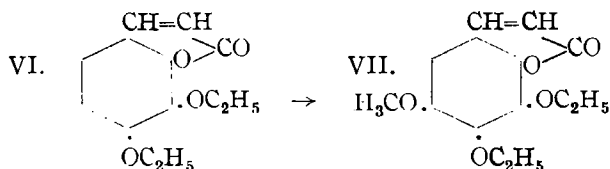
Dieser Befund ermöglichte es uns, 1. die Konstitution des Fraxetins auf einem neuen Wege zu überprüfen; im Zusammenhang damit bestätigen unsere Versuche die von Thoms<sup>3)</sup> aufgeklärte und von uns früher benutzte Konstitution des Apiols und der Apiolsäure; 2. die Konstitution des Fraxins aufzuklären.

Oxydiert man Diäthyl-daphnetin (VI) mit K-Persulfat, so erhält man ein Oxy-diäthoxy-cumarin, das bei der Methylierung in Diäthylfraxetin (VII) übergeht. Damit ist einerseits festgestellt, daß im Fraxetin die Methoxylgruppe an der Stelle 6 des Cumarins haftet, andererseits wird die Richtigkeit der Thomsschen Formel VIII für die Apiolsäure bestätigt.

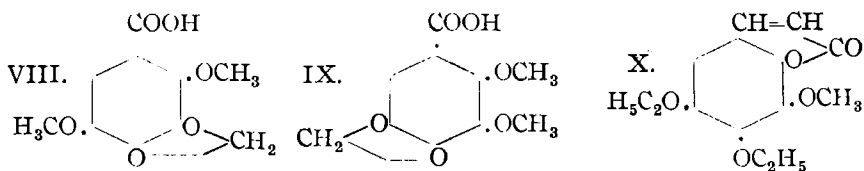
<sup>1)</sup> F. Wessely und E. Demmer, B. **61**, 1279 [1928].

<sup>2)</sup> Gazz. chim. Ital. **46**, I 249 [1916].

<sup>3)</sup> B. **36**, 1714 [1903].



da unter Zugrundelegung der Formel IX für letztere dem Diäthyl-fraxetin die Konstitution X zukommen müßte, eine Verbindung, die nie aus dem Diäthyl-daphnetin durch einfache Einführung einer Methoxygruppe entstehen kann.

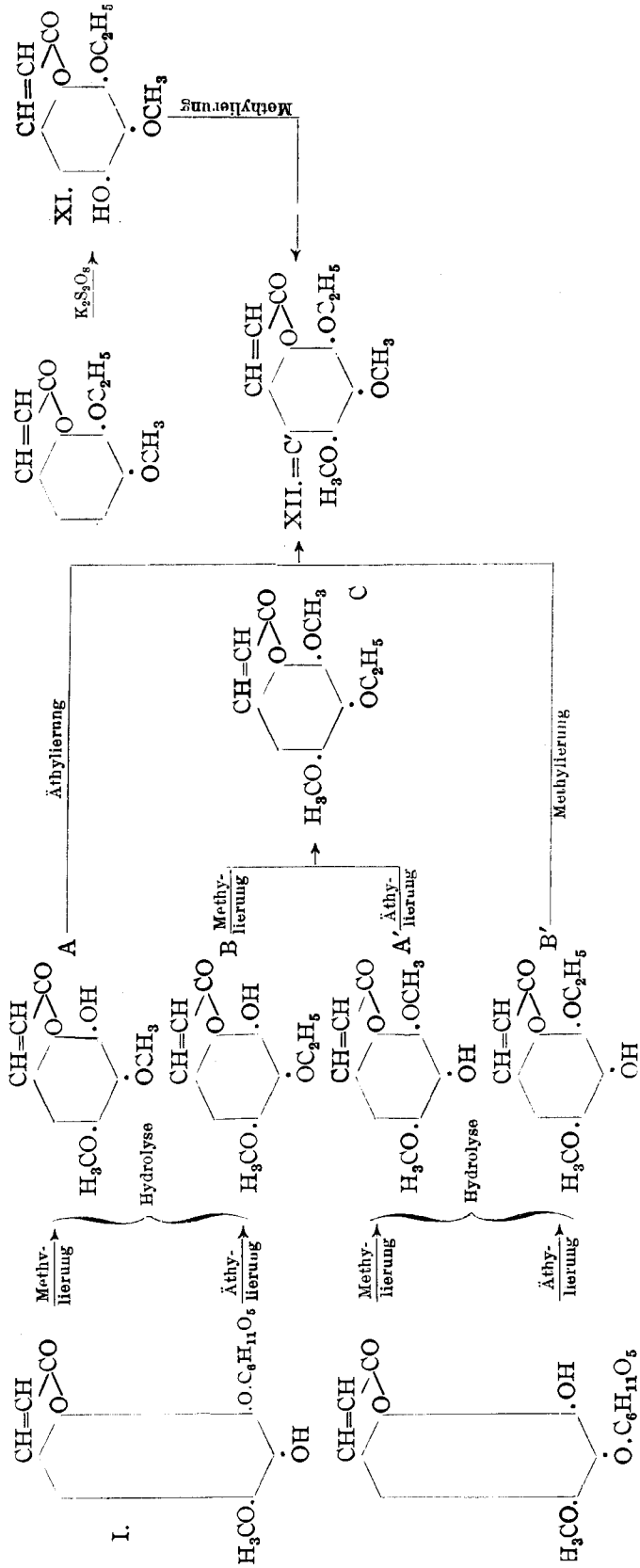


Wird das in der vorstehenden Arbeit beschriebene 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin der Oxydation mit K-Persulfat unterworfen, so ist in Analogie mit den anderen Oxydationen die Bildung eines 6-Oxy-7-methoxy-8-äthoxy-cumarins (XI) zu erwarten, das durch Methylierung in ein Fraxetin-Derivat, das 6.7-Dimethoxy-8-äthoxy-cumarin (XII) übergehen muß. Gelingt es andererseits, durch eine genau übersehbare Reaktionsfolge diese Verbindung aus Fraxin zu erhalten, so muß sich die Konstitution des letzteren aufklären lassen.

Methyliert bzw. äthyliert man Fraxin, so wird nur die freie Hydroxylgruppe alkyliert, und es entsteht nach der Abspaltung des Zuckers ein Monomethyl- bzw. ein Monoäthyl-fraxetin. Jedem dieser Monoäther können, je nachdem man I oder II als den richtigen Ausdruck für die Konstitution des Fraxins ansieht, 2 Formeln zugewiesen werden; dem Monomethyläther A und A', dem Monoäthyläther B und B'. Äthyliert man weiterhin das Monomethyl-fraxetin bzw. methyliert man das Monoäthyl-fraxetin, so entstehen 2 verschiedene Methyl-äthyl-fraxetine C und C'. C' ist nun mit der Verbindung XII identisch (s. Formel-Tabelle S. 122).

Es ergibt sich also, daß das Fraxin die Konstitution I hat, wenn man durch die Reaktionsfolge a: Methylierung → Hydrolyse → Äthylierung zur Verbindung XII gelangt; dagegen wird letztere aus einer Verbindung der Formel II nur durch die Reaktionsfolge b: Äthylierung → Hydrolyse → Methylierung erhalten. Weiterhin folgt, daß die zuletzt angeschriebene Reaktionsfolge b aus I zu einem von XII verschiedenen Produkt führen muß. Nun haben wir aus Fraxin nach der Reaktionsfolge a eine mit XII identische, nach der Reaktionsfolge b eine von XII verschiedene Verbindung erhalten. Deshalb kommt dem Fraxin die Formel I zu. Es mag hervorgehoben werden, daß auch bei diesem Glucosid der Zucker die gleiche, dem Cumarinring benachbarte Stellung einnimmt, wie es oben für das synthetische Daphnin nachgewiesen wurde.

In den früheren Untersuchungen wurde die Zucker-Komponente nicht eindeutig festgestellt. Nach unseren Ergebnissen liegt *d*-Glucose vor. Nach der experimentell nachgewiesenen Spaltung des Fraxins durch



Emulsin gehört es der  $\beta$ -Reihe an. Über die übrigen, von uns untersuchten Eigenschaften des Fraxins berichten wir im Versuchsteil.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung des Fraxins<sup>4)</sup>.

Die Rinde stammte von jungen Exemplaren von *Fraxinus excelsior* und war im August gesammelt. Sie wurde fein zermahlen und für 1 kg mit 15–20 l Wasser ausgekocht. Der wäßrige Auszug wird mit Bleiacetat gefällt und der entstandene Niederschlag über Asbest-Papier abfiltriert. Das Filtrat enthält das Fraxin, das der Lösung durch Versetzen mit überschüssigem Bleiessig entzogen wird. Dieser Bleiniederschlag wird in heißem Wasser möglichst fein verteilt und unter Umschütteln mit  $\text{H}_2\text{S}$ -Gas zerlegt. Nach dem Abfiltrieren des PbS dampft man das Filtrat im Vakuum auf ein kleineres Volumen ein, worauf nach Alkohol-Zugabe das Fraxin rasch auskrystallisiert. Sollte keine Krystallisation eintreten, so ist es vorteilhaft, die Fällungen mit Bleiacetat und Bleiessig zu wiederholen. Zur Reinigung wird das Fraxin zunächst auf Ton abgepreßt und dann aus 80–100-proz. Alkohol umgelöst.

Aus absol. Alkohol krystallisiert das Fraxin in schönen, gelb gefärbten Nadeln, aus 80-proz. Alkohol in kleineren, schwächer gefärbten Krystallen. Wir konnten trotz aller Bemühungen nie ein völlig farbloses Fraxin erhalten, wie es z. B. Rochleder erhielt<sup>5)</sup>.

Das Glucosid enthält Krystallwasser, das bei 0.2 mm Druck zum Teil schon bei gewöhnlicher Temperatur, völlig erst bei 120–130° entweicht.

a) Das Präparat war 2-mal aus verd. und 1-mal aus absol. Alkohol umgelöst. Luft-trocken. — 0.3284 g Sbst. verloren über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 130° und 0.2 mm 0.0453 g Gewicht, d. i. 13.8 %. — b) 2-mal aus verd. und 2-mal aus absol. Alkohol umgelöst. Zunächst über  $\text{CaCl}_2$  und 10 mm zur Gewichtskonstanz getrocknet, verloren 0.3194 g über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 130° und 0.2 mm noch 0.007 g Gewicht. — c) 2-mal aus 80-proz. Alkohol umgelöst. Luft-trocken. 1.2590 g Sbst. verloren über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 130° und 0.2 mm 0.1661 g Gewicht d. i. 13.2 %. — Ber. ist für 3 Mole Krystallwasser eine Gewichtsabnahme von 12.72 %.

Der Schmelzpunkt der bei 130° getrockneten Substanz liegt bei 205° (unkorr., rasches Erhitzen), bei 205° (korr., langsames Erhitzen). Einige Präparate schmolzen etwas tiefer, bei 200° und 203° (unkorr.). In der Literatur ist einmal ein Schmp. 320°<sup>6)</sup>, an anderen Stellen<sup>7)</sup> 190° angegeben.

Ausgezeichnet ist das Fraxin durch eine prächtige blaugrüne Fluorescenz, besonders in sehr schwach alkalischer Lösung, eine Eigenschaft, auf die ja auch schon von den früheren Bearbeitern hingewiesen wurde.

0.1270 g Sbst. (Präp. c): 0.2416 g  $\text{CO}_2$ , 0.0557 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ . Ber. C 51.88, H 4.90. Gef. C 51.90, H 4.91.

#### Hydrolyse des Fraxins und Identifizierung der Glucose.

Die Spaltung des Glucosids tritt sehr leicht ein; es genügt  $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 : 8), um sie zu Ende zu führen. Schon in der Hitze krystallisiert das Fraxetin aus. Es wurden

<sup>4)</sup> vergl. Salm-Horstmar, Pogg. Ann. **100**, 607 [1857].

<sup>5)</sup> Wir haben häufig beobachtet, daß die Krystalle in Berührung mit Luft ihren Glanz verlieren.

<sup>6)</sup> Rochleder, Pogg. Ann. **107**, 331 [1859].

<sup>7)</sup> Rochleder, Journ. prakt. Chem. [1] **90**, 433 [1863].

in einem Versuche aus 0.5 g Fraxin 0.280 g Fraxetin erhalten (99%). Zur Isolierung des Zuckers wurde die saure Mutterlauge des Fraxetins mit  $\text{Ba(OH)}_2$  fast genau neutralisiert, mit  $\text{BaCO}_3$  vollends abgestumpft, der Niederschlag von  $\text{BaSO}_4$  abfiltriert und mit wäßrigem Alkohol ausgekocht. Das Filtrat vom  $\text{BaSO}_4$  wurde zusammen mit dem Alkohol-Auszug im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und auf die übliche Weise das Osazon dargestellt.

Nach 2-maligem Umlösen aus verd. Alkohol lag sein Schmp. bei  $203^0$  (unkorr.); der Misch-Schmelzpunkt mit reinem Glucosazon vom Schmp.  $203\text{—}204^0$  war ebenfalls  $203^0$ . Es gelang nicht, ein schwer lösliches Phenyl-hydrazon darzustellen, so daß das erhaltene Osazon nicht von Mannose herrühren kann.

### Fermentative Spaltung.

Fraxin wurde bei  $\text{pH}$  4.5 mit Emulsin (Kahlbaum) versetzt. Nach 12-stdg. Stehen bei  $35^0$  wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, der nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol durch den Schmp.  $228\text{—}229^0$  als Fraxetin identifiziert wurde. Der Misch-Schmelzp. mit Fraxetin lag bei  $228\text{—}229^0$  (korr.).

### Methylierung des Fraxins; Methyl-äthyl-fraxetin (6.7-Dimethoxy-8-äthoxy-cumarin) aus Fraxin.

0.5 g Fraxin wurde mit dem Doppelten der berechneten Menge ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt und  $\frac{3}{4}$  Std. stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der in Wasser lösliche, amorphe Rückstand<sup>8)</sup> mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1:8)  $\frac{1}{2}$  Stde. am Wasserbade erwärmt. Es begann sehr bald die Ausscheidung von Krystallen, die nach Beendigung der Hydrolyse abfiltriert wurden. Die Mutterlauge wurde mit Äther ausgezogen und der Rückstand dieser ätherischen Lösung zusammen mit den zuerst isolierten Krystallen zur ersten Reinigung bei 0.2 mm und  $205^0$  (Badtemp.) destilliert. So wurden in 90% Ausbeute Krystalle erhalten, die ohne weitere Reinigung bei  $192\text{—}193^0$ , nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol bei  $195^0$  (korr.), unter Dunkelfärbung schmolzen. Andere äther-lösliche Verbindungen ließen sich in dem Hydrolysen-Gemisch nicht nachweisen, so daß dadurch der Beweis für den einheitlichen Verlauf der Methylierung erbracht ist.

2.735 mg Sbst.: 5.710 mg AgJ.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5 = \text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2$ . Ber.  $\text{OCH}_3$  27.9. Gef.  $\text{OCH}_3$  27.58.

Es liegt also das Monomethyl-fraxetin der Formel A (6.7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin) vor. Es wurde in der üblichen Weise mit Diazo-äthan äthyliert. Nach dem Umlösen aus verd. Alkohol oder Äther-Petroläther wurde das Methyl-äthyl-fraxetin (6.7-Dimethoxy-8-äthoxy-cumarin, XII)<sup>9)</sup> erhalten, das bei  $108.5^0$  (korr.) schmolz. Das Gemisch mit dem später beschriebenen Derivat aus Daphnetin schmolz bei der gleichen Temperatur.

<sup>8)</sup> Wir haben das methylierte Fraxin nicht rein isoliert, können daher nicht angeben, ob auch die Hydroxyle des Zuckers zu kleinem Teil methyliert wurden.

<sup>9)</sup> Es ist zur leichteren Reinigung vorteilhaft, das Präparat vor dem Umlösen bei sehr niedrigem Druck (0.2—0.4 mm) zu destillieren.

4.255 mg Sbst.: 9.760 mg CO<sub>2</sub>, 2.34 mg H<sub>2</sub>O. — 1.994 mg Sbst.: 5.628 mg AgJ.  
 $C_{13}H_{14}O_5 = C_9H_9O_2(OCH_3)_2(OC_2H_5)$ . Ber. C 62.40, H 5.60, AgJ-Zahl 281.6.  
 Gef. „ 62.58, „ 6.15, „ 282.2.

Äthylierung des Fraxins; Äthyl-methyl-fraxetin  
 (6.8-Dimethoxy-7-äthoxy-cumarin) (Formel C).

1.5 g Fraxin wurden in absol. Äthylalkohol gelöst und mit einem Überschuß einer ätherischen Diazo-äthan-Lösung versetzt. Nach 1 Stde. wurden der Äther und der Alkohol im Vakuum verdampft. Es hinterließ auch bei schonendster Arbeitsweise eine amorphe Substanz, die zu kristallisieren uns nie gelang. Deshalb wurde das rohe Äthylierungsprodukt mit der 10-fachen Menge verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am Wasserbade erhitzt, um die Hydrolyse durchzuführen. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, das rohe Äthyl-fraxetin zuerst bei sehr niederem Drucke zu destillieren, da eine Reinigung durch Umlösen bei dem Rohprodukt sehr schwer und nur mit großen Verlusten durchführbar ist.

Das Äthyl-fraxetin geht bei 0.2 mm und 170–180° Badtemperatur über und wurde weiter aus verd. Alkohol umkristallisiert. Aus der obigen Menge Fraxin wurden 0.5 g reines Präparat Äthyl-fraxetin (6-Methoxy-7-äthoxy-8-oxy-cumarin, Formel B) gewonnen, das bei 153–154° (korr.) unter Dunkelfärbung schmolz.

2.529 mg Sbst.: 4.664 mg AgJ.

$C_{12}H_{12}O_5 = C_9H_4O_3(OCH_3)(OC_2H_5)$ . Ber. AgJ-Zahl 198.9. Gef. AgJ-Zahl 184.6.

Zur Methylierung wurde die Verbindung in Methylalkohol gelöst und mit einem Überschuß von Diazo-methan versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 0.3 mm und 140–150° Badtemp. destilliert und das Äthyl-methyl-fraxetin dann aus verd. Alkohol umgelöst. Schmp. 82° (korr.).

1.915 mg Sbst.: 5.420 mg AgJ.

$C_{13}H_{14}O_5 = C_9H_9O_2(OCH_3)_2(OC_2H_5)$ . Ber. AgJ-Zahl 281.6. Gef. AgJ-Zahl 283.1.

Dimethyl-fraxetin (6.7.8-Trimethoxy-cumarin, V) aus  
 Dimethyl-daphnetin (7.8-Dimethoxy-cumarin, III)

Wir folgten im wesentlichen den Angaben von Bargellini (l. c.). 1 g Dimethyl-daphnetin wurde in 20 ccm einer Lösung, die 2 g KOH enthielt bei gelinder Wärme gelöst, 0.1 g FeSO<sub>4</sub> in 1 ccm Wasser zugefügt und langsam mit einer Lösung von 3.13 g K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> in 90 ccm Wasser versetzt. Die braungefärbte Lösung wurde 4 Tage auf der Maschine ständig geschüttelt. Nachher wurde in der Kälte mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und im Extraktionsapparat ausgeäthert. Dieser Äther-Auszug wurde verworfen. Nach 1/2-stdg. Kochen der sauren wäßrigen Lösung wurde neuerlich erschöpfend ausgeäthert. Der Rückstand dieser ätherischen Lösung wurde bei 0.2 mm und 160–170° (Badtemp.) destilliert, wobei, bis auf einen geringen undestillierbaren Rückstand, 0.2 g einer schwach gelb gefärbten, kristallisierten Substanz übergingen, die nach dem Umlösen bei 186° (korr.) schmolzen. Bargellini gibt für das von ihm aus Dimethyl-daphnetin erhaltene Produkt den Schmp. 184° an.

Es liegt in der Verbindung das 6-Oxy-7.8-dimethoxy-cumarin vor, da es bei der Methylierung mit Diazo-methan unter den gewöhn-

lichen Bedingungen eine Verbindung vom Schmp.  $103-104^0$  (korr.) liefert, die nach diesem Schmelzpunkt und dem Misch-Schmelzpunkt mit dem Dimethyl-fraxetin vom Schmp.  $103-104^0$ , bei dem sich keine Depression zeigte, mit letzterem identisch ist.

Diäthyl-fraxetin (6-Methoxy-7.8-diäthoxy-cumarin, VII) aus Diäthyl-daphnetin.

Diäthyl-daphnetin wurde durch Äthylierung von Daphnetin mit Diazo-äthan hergestellt, zur Reinigung bei 0.2 mm und  $160^0$  destilliert und hierauf aus wäßrigem Alkohol umgelöst. Schmp.  $67-68^0$  (korr.).

3.138 mg Sbst.: 6.298 mg AgJ.

$C_{13}H_{14}O_4 = C_9H_4O_2(OC_2H_5)_2$ . Ber.  $OC_2H_5$  38.48. Gef.  $OC_2H_5$  38.50.

1 g Diäthyl-daphnetin wurde unter den gleichen Bedingungen, wie es für das Dimethyl-daphnetin beschrieben wurde, mit  $K_2S_2O_8$  oxydiert. (Das Auflösen in der Lauge dauert hier erheblich länger als beim Dimethyl-daphnetin.) Nach der Destillation bei 0.2–0.4 mm und  $170^0$  und nachträglichem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol schmolz das Oxydationsprodukt, das in schwach gelb gefärbten Nadeln krystallisierte, bei  $149$  bis  $150^0$  (korr.).

1.888 mg Sbst.: 3.575 mg AgJ.

$C_{13}H_{14}O_5 = C_9H_4O_3(OC_2H_5)_2$ . Ber.  $OC_2H_5$  36.02. Gef.  $OC_2H_5$  36.32.

Es liegt in dieser Verbindung das 6-Oxy-7.8-diäthoxy-cumarin vor. Bei der Methylierung mit Diazo-methan wurde aus ihr eine Verbindung erhalten, die nach ihrem Schmp.  $80-81^0$  und dem Misch-Schmelzpunkt mit dem früher beschriebenen Diäthyl-fraxetin vom Schmp.  $80$  bis  $81^0$  (korr.) identisch ist.

Methyl-äthyl-fraxetin (6.7-Dimethoxy-8-äthoxy-cumarin) aus 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin.

0.8 g 7-Methoxy-8-äthoxy-cumarin<sup>10)</sup> wurden in der oben beschriebenen Weise mit  $K_2S_2O_8$  oxydiert und aufgearbeitet. Bei der Destillation bei 0.3 mm und  $175^0$  (Badtemp.) wurden 0.067 g einer schwach gelb gefärbten Krystallmasse erhalten, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei  $156-157^0$  (korr.) schmolzen und das 6-Oxy-7-methoxy-8-äthoxy-cumarin darstellten.

2.967 mg Sbst.: 5.863 mg AgJ.

$C_{12}H_{12}O_5 = C_9H_4O_3(OCH_3)(OC_2H_5)$ . Ber. AgJ-Zahl 198.9. Gef. AgJ-Zahl 197.6.

Diese Verbindung wurde mit Diazo-methan methyliert und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Das so erhaltene Produkt schmolz bei  $108.5^0$  (korr.); es ist nach diesem Schmelzpunkt und auch nach dem Misch-Schmelzpunkt mit dem früher beschriebenen 6.7-Dimethoxy-8-äthoxy-cumarin, das aus Fraxin dargestellt war, identisch.

<sup>10)</sup> Über die Darstellung und den Konstitutionsbeweis vergl. F. Wessely und K. Sturm, voranst. hende Arbeit.