

377. Wolfgang Riedl und Rudolf Mitteldorf: Konstitution und Synthese des Aspidins und ψ -Aspidins¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

(Eingegangen am 10. August 1956)

Aus den Ergebnissen von R. Boehm beim Abbau von Aspidin und ψ -Aspidin einerseits, und aus der Nicht-identität des ψ -Aspidins mit Methylen-bis-aspidinol (V) andererseits, wird abgeleitet, daß ψ -Aspidin das Methylen-bis-pseudoaspidinol (XII) darstellen muß. Für Aspidin ergibt sich daraus notwendig die Konstitution als [3-Butyryl-filicinsäure]-[Pseudoaspidinol]-methan (X). Die angegebenen Konstitutionen werden durch Totalsynthese nach Standard-Methoden bewiesen. Die sog. „Aspidin/ ψ -Aspidin-Umlagerung“ beruht danach auf einer Disproportionierung des unsymmetrischen Aspidins (X) zu den symmetrischen Verbindungen ψ -Aspidin (XII) und Alb-aspidin (XIII). XIII ist wesentlich alkali-empfindlicher als XII und entzieht sich so der Beobachtung.

Aspidin stellt einen Hauptbestandteil der Rhizome des „Dornigen Schild-farns“ (*Aspidium spinulosum*) dar. Es wurde 1895 von E. Poulsson²⁾ entdeckt und zunächst „Polystichin“ genannt. Eine nähere Kenntnis des Aspidins verdanken wir R. Boehm³⁾, dessen abschließende Untersuchungen zu der Konstitution I führten.

Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen hatten die Bruttoformel $C_{25}H_{32}O_8$ ergeben. Aspidin enthält eine Methoxyl-Gruppe. Es reagiert nicht mit Diazoamidobenzol, besitzt also keine freie Kernstelle und wird auch nicht gespalten (vergl. weiter unten). Bei der Einwirkung von Alkali/Zinkstaub entstehen Buttersäure, Methyl-filicinsäure (II), Filicinsäure (III) und 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (IV).

Aus den Abbau-Ergebnissen³⁾ geht, in Zusammenhang mit dem Verhalten anderer Filix-Körper⁴⁾, eindeutig hervor, daß Aspidin einen 3-Butyryl-filicinsäure- und einen butyrylierten 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther-Ring enthalten muß, die über eine Methylen-Brücke miteinander verbunden sind. Sie sagen jedoch nichts aus über die Anordnung der weiteren Substituenten im methoxylhaltigen Ring, insbesondere der Butyryl- und Methoxyl-Gruppe zueinander und relativ zur Methylen-Brücke. Die Formulierung I, mit der OCH_3 -Gruppe in *ortho*-Stellung zur Methylen-Brücke, erfolgte lediglich auf Grund der Beständigkeit des Aspidins gegen Diazoamidobenzol.

Dieses Verhalten teilt Aspidin mit z. B. Methylen-bis-aspidinol (V) und anderen Verbindungen, die, bei völlig besetzten Kernstellen, Methoxyl-Gruppen in *ortho*-Stellung zur Methylen-Brücke enthalten („Boehmsche Regel“⁵⁾). Der Wert dieser Regel ist inzwischen jedoch einzuschränken: so wird Oktahydro-*allo*-rottleron (VI) (*ortho*-Äther) durch Diazoamidobenzol glatt gespal-

1) VI. Mitteil. über Bestandteile von *Filix mas* und Analoga; V. Mitteil.: W. Riedl u. R. Mitteldorf, Chem. Ber. 89, 2589 [1956]; voranstehend.

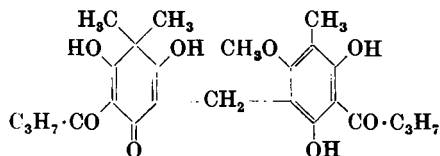
2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 85, 97 [1895]; 41, 246 [1898].

3) Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 33, 35 [1897]; Liebigs Ann. Chem. 302, 171 [1898]; 329, 321 [1903].

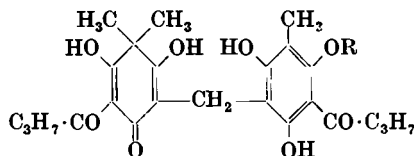
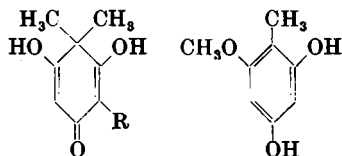
4) W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 32 [1954]; dort weitere Literatur.

5) R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. 329, 269 [1903].

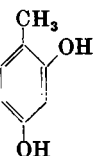
ten, Oktahydro-rottleron, das VI entsprechende *para*-Isomere, erweist sich dagegen als resistent⁶⁾.



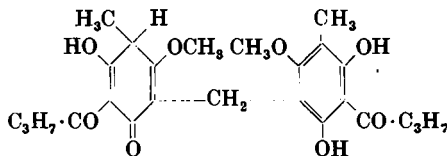
I

X: R = CH₃ XIV: R = HII: R = CH₃

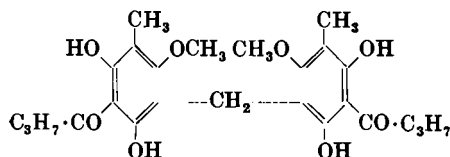
III: R = H

IX: R = CO·C₃H₇

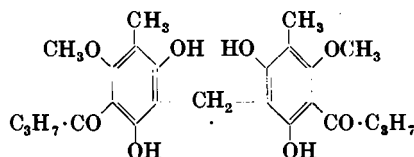
IV



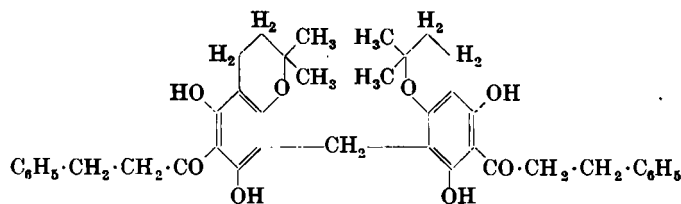
XI



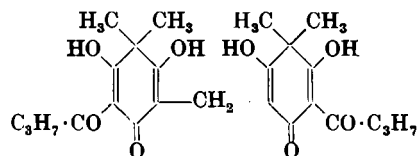
V



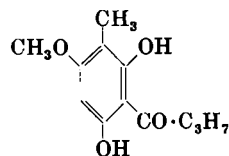
XII



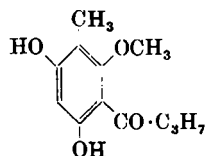
VI



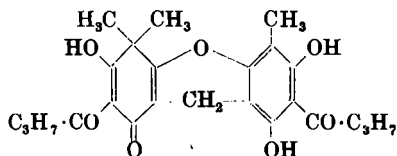
XIII



VII



VIII



XV

⁶⁾ A. McGookin, A. Robertson u. E. Tittensor, J. chem. Soc. [London] 1939, 1587.

Die Kombination von 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (IV) mit einem Butyryl-Rest kann nur zu Aspidinol (VII) oder Pseudoaspidinol (VIII) führen⁷⁾. Aus 3-Butyryl-filicinsäure (IX) und VII ergibt sich die Boehmsche Formulierung I, aus IX und VIII die alternative Formel X, die ebenfalls alle Reaktionen des Aspidins erklärt. Daß Aspidin in der Tat einen Pseudoaspidinol-Ring, gemäß X, enthalten muß, läßt sich wie folgt weiter ableiten:

R. Boehm⁸⁾ hatte aus Aspidin (Schmp. 124–125°), bei der Einwirkung von konz. Alkali, ein Isomeres ($C_{25}H_{32}O_8$) vom Schmp. 144° erhalten, das sog. ψ -Aspidin.

Es enthält zwei Methoxyl-Gruppen und liefert beim Abbau mit Alkali/Zinkstaub, neben Buttersäure, nur noch 2-Methyl-phloroglucin-1-methyläther (IV). Gegen Diazoamidobenzol ist es ebenfalls beständig.

Auf Grund der Abbau-Ergebnisse und in Anbetracht der Bildung aus Aspidin, sah sich R. Boehm genötigt, ψ -Aspidin als XI zu formulieren⁹⁾. Die sog. „Aspidin/ ψ -Aspidin-Umlagerung“ sollte danach unter Wanderung einer Methyl-Gruppe von Kohlenstoff (I) an Sauerstoff (XI) verlaufen.

Eine Umlagerung ähnlichen Typs wurde kürzlich auch von A. J. Birch und A. R. Todd⁸⁾ für die Bildung der Kosine aus Protokosin vorgeschlagen.

Die ψ -Aspidin-Formel XI nach R. Boehm⁹⁾ stellte aber nun lediglich eine tautomere Form des Methylen-bis-aspidinols (V) dar. V besitzt wesentlich andere Eigenschaften (Schmp. 191°; in Alkohol grüne Eisenchlorid-Reaktion) als ψ -Aspidin (Schmp. 144°; rote Eisenchlorid-Reaktion). Da nach heutiger Kenntnis eine Beständigkeit derartiger Tautomerer (V, XI) auszuschließen ist, ergibt sich aus der Nicht-identität des ψ -Aspidins mit Methylen-bis-aspidinol (V) zwingend, daß es das Methylen-bis-pseudoaspidinol (XII) darstellen muß. Für Aspidin selbst folgt daraus die Konstitution X als [3-Butyryl-filicinsäure]-[Pseudoaspidinol]-methan. Diese bereits vor einiger Zeit vorgeschlagenen Formeln⁴⁾ konnten wir nun durch Synthese beweisen.

Die Kondensation von 2 Moll. Pseudoaspidinol (VIII)⁷⁾ mit 1 Mol. Formaldehyd in alkalischer Lösung führte in der Tat zu ψ -Aspidin (XII; Ausb. 43 % d. Th.), mit den von R. Boehm⁹⁾ angegebenen Eigenschaften⁹⁾.

Die analoge Umsetzung von je 1 Mol. Pseudoaspidinol (VIII), Formaldehyd und 3-Butyryl-filicinsäure (IX)¹⁰⁾ ergab X (40 % d. Th.), das sich nach allgemeinen Eigenschaften und Misch-Schmp. (124–125°) als identisch erwies mit natürlichem Aspidin.

⁷⁾ W. Riedl u. R. Mitteldorf, Chem. Ber. 89, 2589 [1956]; voranstehend.

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3102.

⁹⁾ Nach R. Boehm³⁾ zeigt ψ -Aspidin bei schnellem Erhitzen den Schmp. 144°, bei langsamem Schmp. 158° (Sintern bei 145°). Wir konnten bei synthet. XII stets nur Schmp. 145° beobachten. Eine ähnliche Differenz besteht bei natürlichem Aspidinol (VII) (Schmp. 143°), das R. Boehm (Liebigs Ann. Chem. 318, 245 [1901]) bis zu einer dem Schmp. 156–161° entsprechenden Reinheit beschreibt. A. Robertson u. W.F. Sandrock (J. chem. Soc. [London] 1933, 819), die bei synthet. VII stets nur Schmp. 143° feststellen konnten, erklärten diese Differenz mit geringen Verunreinigungen, die bei diesem Verbindungstyp große Schmp.-Depressionen bewirken können. — Es ist daran zu denken, ob, ähnlich wie bei den Hopfenbitterstoffen (W. Riedl u. J. Nickl, Chem. Ber. 89, 1863 [1956]), nicht auch die Filixkörper je nach Herkunft Analoga mit verschiedenen Acyl-Resten enthalten.

¹⁰⁾ W. Riedl u. K. H. Risse, Chem. Ber. 87, 865 [1954].

Die Abtrennung von den symmetrischen Begleitern¹¹⁾ ψ -Aspidin (XII) und Albaspidin (XIII) verlief sehr einfach, da bemerkenswerterweise fast ausschließlich Aspidin (X) gebildet wurde.

Diese Synthesen sind beweisend für die Konstitutionen X und XII des Aspidins und ψ -Aspidins¹²⁾.

Mit der Konstitution des Aspidins als Flavaspidsäure-methyläther X⁴⁾ steht in guter Übereinstimmung der Befund von R. Boehm, daß sowohl Flavaspidsäure (XIV)¹³⁾, als auch Aspidin³⁾ beim Kochen mit HJ-haltigem Eisessig dasselbe Xanthen XV¹⁴⁾ ergeben¹⁵⁾.

Auf Grund dieser engen Verwandtschaft des Aspidins (X) mit der Flavaspidsäure (XIV) ist schließlich auch die „Aspidin/ ψ -Aspidin-Umlagerung“ leicht verständlich: Ähnlich wie Rottlerin⁶⁾, Flavaspidsäure^{4, 16)} und andere unsymmetrische Methylen-bis-phloracylophenone, erleidet Aspidin (X) unter der Wirkung von Alkali eine Disproportionierung unter Bildung der symmetrischen Verbindungen ψ -Aspidin (XII) einerseits und Albaspidin (XIII) andererseits.

Daß das zweite Reaktionsprodukt Albaspidin (XIII) bei der Aspidin/ ψ -Aspidin-Umlagerung von R. Boehm³⁾ nicht beobachtet wurde, erklärt sich aus der größeren Alkali-Empfindlichkeit von XIII.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Methylen-bis-aspidinol (V): 600 mg (2.68 mMol) Aspidinol (VII⁷⁾), gelöst in 30 ccm 1-proz. Kalilauge (2 \times 2.68 mMol), wurden mit 0.10 ccm 38.7-proz. Formalin (0.5 \times 2.68 mMol) versetzt und nach 30 Min. Stehenlassen bei ca. 0° mit 2*N* HCl angesäuert. Ungeachtet des entstandenen Niederschlags wurde erschöpfend ausgeäthert, der Ätherextrakt i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus absol. Methanol umkristallisiert: V zeigte die von R. Boehm⁵⁾ angegebenen Eigenschaften (Schmp. 190–191°; in Alkohol grüne Eisenchlorid-Reaktion).

Synthese des ψ -Aspidins (Methylen-bis-pseudoaspidinol) (XII): 330 mg (1.36 mMol) Pseudoaspidinol-hydrat (VIII⁷⁾), gelöst in 15.2 ccm 1-proz. Kalilauge (2.72 mMol), wurden mit 0.07 ccm 35-proz. Formalin (0.81 mMol), wie vorstehend be-

¹¹⁾ Vergl. den Verlauf der analogen Flavaspidsäure-Synthese⁴⁾.

¹²⁾ Wie bei der Flavaspidsäure⁴⁾, wäre durch die obige Synthese nicht völlig ausgeschlossen, daß das gelblich gefärbte Aspidin eventuell eine Methin-Gruppe enthält. A. Aebi (Helv. chim. Acta **39**, 153 [1956]) konnte jedoch aus den UV-Spektren ableiten, daß die Methylen-Brücke vorliegt. Zum Vergleich wurden allerdings, gemäß der Boehmschen Formulierung I, die Spektren von 3-Butyryl-filicinsäure (IX) und Aspidinol (VII) herangezogen. Da das im Aspidin (X) vorliegende Pseudoaspidinol (VIII) in neutraler Lösung jedoch ein sehr ähnliches UV-Spektrum wie Aspidinol (VII) besitzt⁷⁾, werden die Schlüsse von A. Aebi nicht beeinträchtigt. ¹³⁾ R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **329**, 310 [1903].

¹⁴⁾ In XV können die Methyl- und Butyryl-Gruppen auch vertauschte Plätze einnehmen.

¹⁵⁾ Für R. Boehm, der die Flavaspidsäure noch mit einem Vier-Ring formulieren mußte¹³⁾, war dieses Ergebnis sehr verwirrend. Er bezeichnete Aspidin notgedrungen als „Dihydro-flavaspidsäure-methylester“.

¹⁶⁾ A. McGookin, A. Robertson u. T. H. Simpson, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1828.

schrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Aus 30 ccm Äthanol kristallisierte XII in Form hellgelber Prismenbüschel (135 mg, 43.1% d. Th.) vom Schmp. 140–144°, nach Umkristallisieren aus 2 ccm Aceton vom Schmp. 144–145°). XII läßt sich bei 150–160°/0.5 Torr unersetzt sublimieren und ergibt in alkoholischer Lösung eine tiefrote Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{25}H_{32}O_8$ (460.5) Ber. C 65.20 H 7.00 Gef. C 64.89 H 6.75

Natürl. Aspidin: Wie A. Hausmann¹⁷⁾ zeigen konnte, ist in *Filix mas* kein Aspidin enthalten. Die von R. Boehm⁸⁾ ursprünglich verarbeiteten Äther-Extrakte waren mit dem äußerlich sehr ähnlichen *Aspidium spinulosum* verunreinigt. Derartige Verwechslungen scheinen heute nicht mehr vorzukommen, denn wir konnten aus dem Extractum *Filicis maris* der Fa. Merck, Darmstadt, auf keine Weise Aspidin isolieren¹⁸⁾. In der Nähe vom Forsthaus Karsten bei Grubmühl (Gauting/Obb.) fanden wir einen größeren Standort von *Aspidium spinulosum*¹⁹⁾. Die Aufarbeitung von 475 g staubtrockenen, gepulverten Rhizomen ergab 22 g Extrakt (4.6% der Wurzeln). Daraus wurden mit 50 g Magnesiumoxyd 4.06 g „Rohfilicin“ erhalten. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther, Äthanol und Aceton konnten schließlich 120 mg Albaspidin (XIII) (Schmp. 149°) und 135 mg Aspidin (X) erhalten werden. X kristallisiert aus Äthanol sehr charakteristisch in langen, dünnen, gelblichen Nadeln vom Schmp. 124–125° und ergibt in alkoholischer Lösung eine rote Eisenchlorid-Reaktion (vergl. l.c.³⁾). Unser Aspidin erwies sich nach Misch-Schmp. als identisch mit dem von A. Aebi aus *Dryopteris austriaca* (Jacq.) Woynar isolierten Aspidin²⁰⁾.

Synthese des Aspidins (X): 150 mg (0.67 mMol) wasserfreies Pseudoaspidinol (VIII⁷⁾) und 150 mg (0.67 mMol) 3-Butyryl-filicinsäure (IX)²⁰⁾ wurden, in 15 ccm 1-proz. Kalilauge (2.68 mMol) gelöst, mit 0.07 ccm 35-proz. Formalin (0.81 mMol) umgesetzt und wie folgt aufgearbeitet: Das nach dem Eindampfen der Äther-Extrakte zurückbleibende, gelbe Harz wurde in 4 ccm heißem Äthanol gelöst (A). Beim Abkühlen schieden sich zunächst Öltröpfchen aus, die nach einigen Stdn. Stehenlassen im Eisschrank erstarrten. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Alkohol gewaschen und erneut in 4 ccm Äthanol gelöst (B). Daraus fielen alsbald Kristalle aus, die sich unter dem Mikroskop als ein Gemisch aus viel langen, gelben, dünnen Nadeln (Aspidin (X)) und einzelnen gelblichen Prismenbüscheln (ψ -Aspidin (XII)?) erwiesen. Durch erneutes Umkristallisieren aus 10 ccm Äthanol (C) wurden 51 mg mikroskopisch bereits einheitliche, gelbe Nadeln vom Schmp. 122–123° erhalten. Nach weiteren zweimaligem Umlösen aus Äthanol resultierte reines Aspidin (X) vom Schmp. 124–125°. Der Misch-Schmp. mit natürl. Aspidin ergab keine Depression; das synthet. X stimmte ferner in Löslichkeits-Eigenschaften, charakteristischer Kristallform und in der roten Eisenchlorid-Reaktion mit dem Naturstoff überein.

$C_{25}H_{32}O_8$ (460.5) Ber. C 65.20 H 7.00 Gef. C 65.35 H 7.08

Die Mutterlauge von (B) wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand (80 mg) in 0.5 ccm Aceton gelöst. Die nach 2 Tagen im Eisschrank ausgeschiedenen Kristalle wurden aus 3 ccm Äthanol umgelöst und ergaben 10 mg etwas uneinheitliches Aspidin vom Schmp. 118–120°. Es gelang nicht, die beigemengten, gelblichen Prismenbüschel, die das ψ -Aspidin (XII) darstellen müssen, abzutrennen. Das aus (A) stammende Filtrat lieferte nach 3tägigen Aufbewahren im Eisschrank ein Kristall-Gemisch vom Schmp. 102–107°, in dem einige, dem Albaspidin (XIII) entsprechende, weiße Nadelbüschel vorhanden waren.

Die Gesamtausbeute an krist. Aspidin (X) betrug 61 mg (40% d. Th.).

¹⁷⁾ Arch. Pharmaz. 287, 544 [1899].

¹⁸⁾ Dem Hause E. Merck, Darmstadt, danken wir auch an dieser Stelle verbindlichst für mehrere Spenden Filix-Extrakt.

¹⁹⁾ Hrn. Prof. Rudolf Gistel, Direktor des Instituts für Angewandte Botanik der Techn. Hochschule München, danken wir für die freundliche Beratung.

²⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. Albert Aebi, Pharmazeut. Inst. der Eidg. Technischen Hochschule Zürich, bestens für die Überlassung einer Probe.