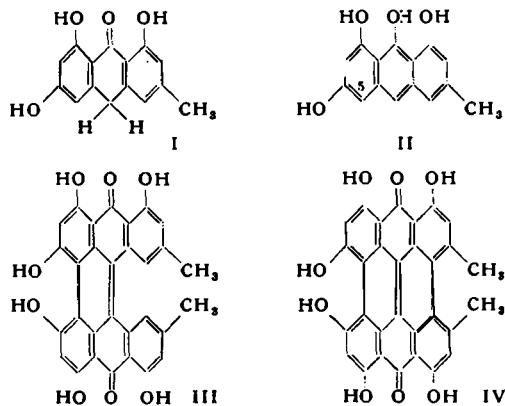


Absorptionsspektrum des Hypericins abgetrennt werden¹). Wie im folgenden gezeigt, bildet sich bei dieser Umsetzung des Emodin-antron tatsächlich Hypericin.

Von der Überlegung ausgehend, daß eine oxydative Verknüpfung von zwei Emodin-antron-Molekülen am leichtesten bei hohen Konzentrationen eintreten wird, haben wir durch eine sehr konzentrierte Lösung von I in Pyridin-Piperidin (9:1) bei 100 °C 20 min Luft geleitet. Das Reaktionsprodukt wurde mit ange-säuertem Wasser ausgefällt und nach Trocknen mit Dioxan behandelt. Als die dabei erhaltene rote Lösung unter Nachwaschen mit Dioxan an Gips chromatographiert wurde, bildeten sich neben anderen zwei violette Zonen aus, von denen die obere schmal, die untere breit war. Aus dem Eluat der breiten Zone erhielten wir in einer Ausbeute von 10 % des Ausgangsmaterials eine violette, kristallisierte Verbindung $C_{30}H_{14}O_8$, die in ihren Farbreaktionen, im Spektrum des sichtbaren, UV- und UR-Gebietes sowie in ihrem Verhalten bei der reduzierenden Acetylierung (Bildung eines roten, lichtempfindlichen Helianthren-Derivates) vollkommen mit dem aus *Hypericum hirsutum* isolierten Proto-hypericin²) übereinstimmt. Wie dieses geht sie beim Belichten ihrer Lösungen in Hypericin (IV) über.



Die Verknüpfung von zwei Molekülen Emodin-antron (I) zum Proto-hypericin (III) verläuft, da das Reaktionsmilieu alkalisch ist, zweifellos über die Enolform II und ist nichts anderes als ein Spezialfall der lange bekannten oxydativen C-C-Verknüpfung von Phenolen. Ob dabei zuerst die beiden meso-C-Atome reagieren oder umgekehrt zunächst Verknüpfung zwischen den C-Atomen 5 eintritt, bleibt offen. Für wahrscheinlicher halten wir die erstgenannte Möglichkeit. Die Partialsynthese des Hypericins (IV) aus I würde dann *in vitro* ebenso verlaufen, wie — einer früher geäußerten Hypothese nach^{3, 4)} — in der Pflanze. Das bei diesem Reaktionsverlauf als Nebenprodukt zu erwartende „Iso-proto-hypericin“⁴⁾ steckt offenbar in der oben erwähnten schmalen, violetten Chromatogramm-Zone, deren Inhaltsstoff im sichtbaren Gebiet die gleichen Absorptionsbanden hat wie Proto-hypericin, im UR-Spektrum dagegen eine ausgeprägte OH-Bande⁵⁾ zeigt.

Eingeg. am 25. Oktober 1955 Z 264

Über Molekельverbindungen des 2,4-Dinitrophenylhydrazins mit aromatischen Stickstoffbasen

Von Dr. W. FRIEDRICH und Prof. Dr. K. BERNHAUER
Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium der Aschaffenburger Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.

1. Teil

Zahlreiche aromatische Stickstoff-haltige Basen bilden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNPH) in Gegenwart verd. Mineralsäuren wie z. B. Schwefelsäure oder Salzsäure kristallisierte, relativ schwer lösliche Molekельverbindungen (bzw. Doppelsalze), die fast stets aus je 1 Mol 2,4-DNPH, 1 Mol aromat. Base und 2 Äquivalenten Mineralsäure zusammengesetzt sind.

Die bisher untersuchten Vertreter dieser neuen Verbindungs-klassen sind, in den entspr. verd. Mineralsäuren gelöst, zumindest größtenteils in ihre Bestandteile dissoziiert. Sie werden durch Wasser hydrolytisch gespalten, sind jedoch in trockener Luft sta-

¹⁾ R. Neeff, Dissertation, Göttingen 1951.

²⁾ H. Brockmann u. W. Sanne, Naturwissenschaften 40, 509 [1953]; W. Sanne, Dissertation, Göttingen 1954.

³⁾ H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad, Liebigs Ann. Chem. 553, 29 [1942].

⁴⁾ H. Brockmann, E. H. v. Falkenhausen, R. Neeff, A. Dorlars u. G. Budde, Chem. Ber. 84, 880 [1951].

⁵⁾ Vgl. dazu H. Brockmann u. B. Franck, Naturwissenschaften 42, 54 [1955].

bil. Durch Umkristallisieren aus den verd. Mineralsäuren bzw. aus Alkoholen lassen sie sich leicht in analysenreinem Zustand darstellen.

Eingegangen am 6. September 1955

2. Teil

Bei Verwendung von Schwefelsäure ergibt sich: Die einfachste Stickstoffbase, die mit 2,4-DNPH eine Molekельverbindung bildet, ist das Anilin. Durch dessen Substitution wird die Bildungsfreudigkeit (hier praktisch gleichbedeutend mit der Schwerlöslichkeit) der betreffenden Molekельverbindung gesteigert, und zwar in der Reihenfolge Anilin < o- < m- < p-Tolidin. Durch Angleinerung eines weiteren aromatischen Ringes an die Anilin-Molekkel wird die Bildungsfreudigkeit im allgemeinen erhöht, wobei die an den einfachsten Anilin-Abkömmlingen erkannten Regeln auch hier gelten. Zu den vom Anilin ableitbaren mehrkernigen aromatischen Basen, die mit 2,4-DNPH eine Molekельverbindung bilden, gehören u. a. Naphthylamine, Chinoline, Indole, Benzimidazole und Naphthimidazole. Von den geprüften Stickstoffbasen, die sich nicht vom Anilin ableiten lassen, gibt Isochinolin eine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH. Pyridin, Imidazol, Purine, Pyrimidine Benzylamin und aliphatische Amine geben keine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH. Daraus kann die allgemeine Regel abgeleitet werden, daß nur solche Basen eine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH bilden, die zumindest einen Benzolring besitzen und in denen ein Stickstoffatom direkt am Benzolring oder in einem mit dem Benzolring kondensierten heterocyclischen Ring gebunden ist. Eine weitere Bedingung ist, daß das Stickstoffatom nicht durch ein Alkyliert sein darf, denn N-methylierte Basen geben keine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure.

Besonderes Interesse verdienen die in der Benzimidazol-Reihe gewonnenen Ergebnisse, da Benzimidazol-Derivate Bausteine nativer sowie biosynthetischer Vitamine der B_{12} -Gruppe sind. Es zeigte sich, daß die Regeln für die Verwertbarkeit verschieden substituierter Benzimidazole als „precursors“ bei der Biosynthese von Cobalamin-Analogen^{1, 2)} auch für die Bildung von Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure im allgemeinen gelten. So liefern 1-substituierte Benzimidazole keine Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH; sie werden auch biosynthetisch als solche nicht verwertet. 2-Methyl-benzimidazol gibt keine Molekельverbindung und kein biosynthetisches Cobalamin-Analoges. Die 4-Methyl-Verbindung hingegen gibt eine geringe Ausbeute und wird biosynthetisch wahrscheinlich nicht verwertet. 5(6)-substituierte Benzimidazol-Derivate geben sehr gute Ausbeuten an Molekельverbindung und an biosynthetischen Cobalamin-Anologen.

Die bei Verwendung von Salzsäure gewonnenen Ergebnisse weichen in einigen Punkten von den mit Schwefelsäure erhaltenen ab, wie Tabelle 1 zeigt. Besonders auffallend ist das unterschiedliche Verhalten von Basen der Benzimidazol-Reihe, nämlich einerseits das Unvermögen von in 5(6)-Stelle negativ substituierten

Base BIA = Benzimidazol	Säure-Komponente		Biosynthet. verwertbar
	H_2SO_4	HCl	
5,6-Dimethyl-BIA	+	+	+
5-Methyl-BIA	+	+	+
Benzimidazol	+	+	+
5-Chlor-6-methyl-BIA ..	+	+	+
5,6-Dichlor-BIA	+	-	+
5-Oxy*)-BIA	+	-	+
5-Nitro-BIA	+	-	+
4-Methyl-BIA	±	-	-
4-Oxy-BIA	±	-	-
2-Methyl-BIA	-	+	-
2-Oxymethyl-BIA	-	+	**)
1,5,6-Trimethyl-BIA ..	-	+	-
Anilin	+	-	-
3,4-Dimethyl-anilin	+	+	-
Tryptophan	+	-	-
Tryptamin	+	+	-
Chinolin	+	+	-
8-Oxychinolin	+	+	-
Isochinolin	+	+	-

*) Bestand von B_{12} -Faktor III^{3, 4)}.

**) Hier liegen besondere Verhältnisse vor²⁾.

Tabelle 1

Vermögen aromatischer Basen zur Bildung von Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH in Abhängigkeit von der Art der Säurekomponente, im Vergleich mit der Verwertbarkeit von Basen der Benzimidazol-Reihe zur Biosynthese von Cobalaminen

¹⁾ K. Bernhauer u. W. Friedrich, diese Ztschr. 66, 776 [1954].

²⁾ H. Dettweg, E. Becher u. K. Bernhauer, in Vorbereitung.

³⁾ W. Friedrich u. K. Bernhauer, diese Ztschr. 67, 619 [1955].

⁴⁾ F. M. Robinson, J. M. Müller, J. F. McPherson u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 77, 5192 [1955].

⁵⁾ W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch., im Druck.

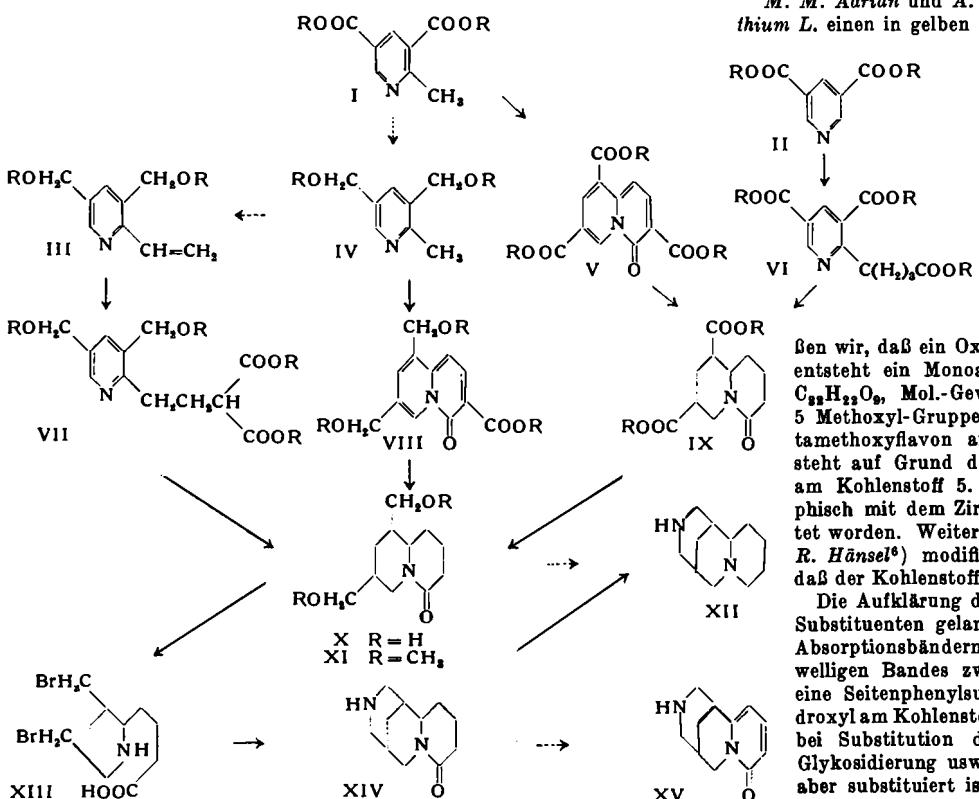
Derivaten zur Bildung von Molekельverbindungen und andererseits die Fähigkeit von in 1- oder 2-Stellung substituierten Benzimidazolen, recht stabile Molekельverbindungen zu liefern. In Gegenwart von Salzsäure bestehen daher die für Schwefelsäure gültigen Parallelen im Verhalten von Benzimidazol-Derivaten bei der Bildung von Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH einerseits und bei der Biosynthese von Cobalamin-Analogen andererseits nur in sehr eingeschränktem Ausmaß. Eingegangen am 17. Oktober 1955 [Z 265]

Synthese des Cytisins

Von Dr. F. BOHLMANN, Dipl.-Chem. A. ENGLISCH,
Dipl.-Chem. N. OTTAWA, Dipl.-Chem. H. SANDER
und Dipl.-Chem. W. WEISE

Organisch-Chemisches Institut der T. H. Braunschweig

Während die bicyclischen Lupinen-Alkaloide fast alle synthetisch dargestellt worden sind, stand die Synthese des tricyclischen Alkaloids Cytisin (XV) aus dem Goldregen noch aus¹⁾. Von den Pyridin-Derivaten I und II ausgehend konnte das Cytisin auf vier Wegen erhalten werden:



Der Ester I gibt mit Lithiumaluminiumhydrid ein Dihydrodiol, das nach dem Dehydrieren mit Thionylechlorid über das Dichlorid in den Diäther IV übergeführt wird. Dieser läßt sich mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak mit Äthoxymethylen-malonester kondensieren. Das Reaktionsprodukt geht thermisch in das Chinolizerinderivat VIII über, das nach Hydrieren mit Raney-Nickel unter Verlust einer Ester-Gruppe den Diäther XI liefert. Wenn man den Ester I direkt mit Äthoxymethylen-malonester umsetzt, erhält man das Chinolizol V, das zum Diester IX hydriert wird und durch partielle Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das Diol X übergeht. Kondensiert man den Diäther IV mit Formaldehyd, so erhält man nach Wasserabspaltung eine Vinyl-Verbindung (III), die nach Michael-Addition mit Malonester die Verbindung VII liefert, die durch Druckhydrierung ebenfalls den Diäther XI ergibt. Der Ester II konnte mit dem aus dem Peroxyd des Glutarsäurehalbesters entstehenden Buttersäureester-Radikal in den Ester VI umgewandelt werden. Die Hydrierung liefert dann den schon aus V erhaltenen Ester IX, der sich zum Diol X reduzieren läßt. Dieses Diol (X) und auch der Diäther XI ergeben mit Bromwasserstoff im Bombenrohr das Di-bromid XIII, das nach Ringschluß mit Ammoniak und Wasser-

¹⁾ E. v. Tamelen u. J. Baran haben in einer im letzten Heft vom J. Amer. chem. Soc. 77, 4944 [1955] erschienenen Notiz ebenfalls die Synthese des D,L-Cytisins beschrieben; auf einem völlig anderen Weg sind die Autoren zu einer Verbindung mit praktisch gleichem Schmelzpunkt gekommen.

abspaltung in das Tetrahydro-cytisin (XIV) überführt werden konnte. Dieses als Gemisch von zwei Racematen erhaltene Lactam gibt bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das schon bekannte Tetrahydro-desoxy-cytisin (XII)²⁾, das auch aus X erhalten werden konnte und als Pikrat mit einem authentischen Präparat²⁾ verglichen wurde. Das Tetrahydro-cytisin läßt sich nun über das Acetat mit Palladiumkohle in das D,L-Cytisin überführen (vgl.³). Das erhaltene Racemat (250 mg) schmilzt bei 147–47,5 °C und gibt mit natürlichem Cytisin eine deutliche Schmelzpunktsdepression. Die IR- und UV-Spektren von synthetischem und natürlichem Cytisin sind völlig identisch. Das racemische Cytisin gibt ein bei 270 °C schmelzendes Pikrat.

Die Trennung des Racemats gelingt mit Camphersulfonsäure. Das so erhaltene -Cytisin ist in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff identisch. Eingeg. am 31. Oktober 1955 [Z 266]

Konstitution des Artemisetins, eines neuen Flavonols

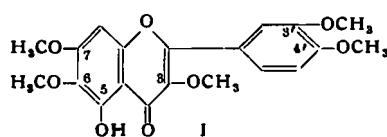
Von Dr. P. TUNMANN und O. ISAAC
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

M. M. Adrian und A. Trillat⁴⁾ isolierten aus *Artemisia Absinthium* L. einen in gelben Nadeln kristallisierenden Stoff mit dem Fp 165 °C. Wir haben ihn nach einem abgeänderten Verfahren rein erhalten und seine chemische Konstitution aufgeklärt: Fp 168 °C, optisch inaktiv, Formel C₂₀H₂₀O₈, Mol.-Gew. 388,4 (Rast.). Das UV-Spektrum zeigt Maxima bei 290 mμ (log ε: 4,30) und bei 343 mμ (log ε: 4,32) sowie eine Schulter bei 252 mμ (log ε: 4,24).

Da sich die Substanz mit Alkali gelb färbt und mit Magnesium und Salzsäure ein rotviolettfarbendes Reduktionsprodukt entsteht, schließen wir, daß ein Oxyflavonol vorliegt. Bei der Acetylierung entsteht ein Monoacetyl-Produkt (Fp 173 °C) der Formel C₂₂H₂₂O₈, Mol.-Gew. 430,4 (Rast.). Die Substanz enthält 5 Methoxyl-Gruppen und ist somit als ein Monoxy-pentamethoxyflavon anzusehen. Die freie Hydroxyl-Gruppe steht auf Grund der Farbreaktion nach T. A. Geissman⁵⁾ am Kohlenstoff 5. Dieser Befund ist papierchromatographisch mit dem Zirkonoxychlorid-Citronensäure-Test erhärtet worden. Weiterhin bestätigt der von L. Hörrhammer und R. Hänsel⁶⁾ modifizierte Reduktionstest auf dem Papier, daß der Kohlenstoff in 3-Stellung substituiert ist.

Die Aufklärung der Lage der am Seitenphenyl stehenden Substituenten gelang aus den für diese charakteristischen Absorptionsbändern. So wird das Erscheinen eines längerwelligen Bandes zwischen 300 und 400 mμ, sowohl durch eine Seitenphenylsubstitution als auch durch das freie Hydroxyl am Kohlenstoff 3 bedingt. Dieses Band entfällt jedoch bei Substitution des C₃-Hydroxyls durch Methylierung, Glykosidierung usw. Da in unserem Falle das C₃-Hydroxyl aber substituiert ist, kann das Band bei 343 mμ nur durch Seitenphenylsubstitution zustande kommen. Vergleiche mit UV-Spektren von anderen Flavonen lassen den Schluß zu, daß das 3. Band unseres Flavonols auf eine Substitution in 3',4'-Stellung zurückzuführen ist. Diese Annahme wird durch die Alkalisierungsreaktion nach L. Hörrhammer und K. Müller⁷⁾ bestätigt.

Schwieriger sind bei Polyoxyflavonen die optischen Auswirkungen der Benzopyronkernsubstitution zu erklären, da substituierte C₅- und C₆-Stellungen die Substitutionen an C₆ und C₈ im Spektrum überlagern. Wir acetylierten daher das Flavonol, und da Methylierung an C₃ und Acetylierung an allen vorhandenen Hydroxyl-Gruppen deren optischen Einfluß verändern, muß dieses Spektrum bekannten tetrasubstituierten Flavonen ähnlich sein.



²⁾ F. Galinovsky, O. Vogl u. W. Moroz, Mh. Chemie 83, 242 [1952].
³⁾ F. Galinovsky, O. Vogl u. W. Moroz, ebenda 85, 1137 [1954].
⁴⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 127, 874 [1898]; Bull. soc. chim. France (3), 27, 234 [1899].
⁵⁾ K. Paech u. M. V. Tracey, Mod. Meth. d. Pflanzenanalyse, 3. Bd. Springer Verlag, Berlin 1955.
⁶⁾ Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286, 153 [1953].
⁷⁾ Ebenda 287, 448 [1954].