

4. F. v. Wessely und Shiu Wang: Über einen neuartigen natürlichen Chinonfarbstoff aus der Klasse eines Phenanthrofurans.

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

(Eingegangen am 27. November 1939.)

Aus der in China gegen Menstruationsstörungen und als Abführmittel gebrauchten Droge Tanshen (Wurzel von *Salvia miltiorrhizae*) haben Manzo Nakao und Tadakatsu Fukushima¹⁾ 3 krystallisierte Farbstoffe isoliert, die sie nach den Färbungen, die mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auftraten, als Tanshinon I blau, Tanshinon II grün und Tanshinon III braun bezeichneten.

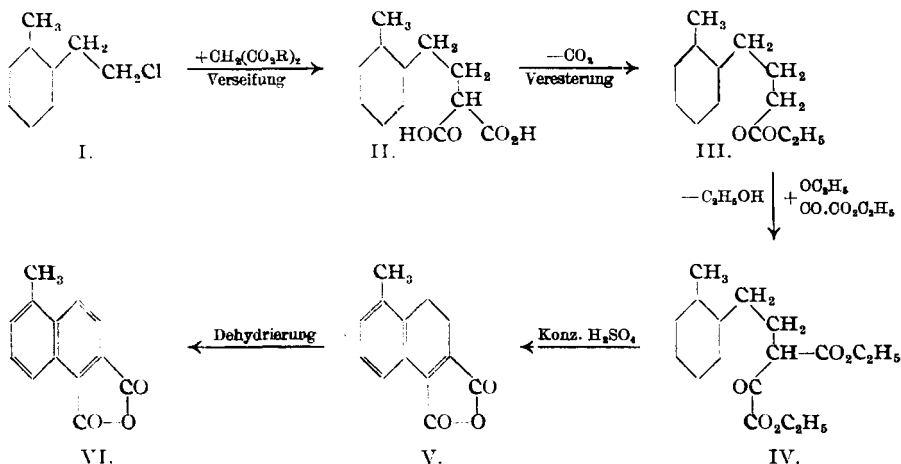
Wir haben uns in der letzten Zeit vor allem mit dem Tanshinon I beschäftigt und gehen zunächst auf die diesen Naturstoff betreffenden Ergebnisse der japanischen Autoren ein.

Die Bruttoformel wurde zu $C_{18}H_{12}O_3$ festgestellt. Es liegen zwei Chinonsauerstoffatome vor, die in *ortho*-Stellung zueinander stehen müssen, da mit *o*-Phenylendiamin ein Chinoxalinderivat der Zusammensetzung $C_{24}H_{16}ON_2$ erhältlich ist. Ferner wurden noch verschiedene Säuren dargestellt, von welchen nach unseren Ergebnissen für die Konstitutionsbestimmung eine Verbindung der Formel $C_{13}H_{10}O_4$ und deren Anhydrid $C_{13}H_8O_3$ wichtig sind. Diese Abbauprodukte wurden bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat erhalten. Von den bisherigen Bearbeitern des Tanshinons I wurde weder für dieses noch für eines seiner Abbauprodukte eine Konstitutionsformel aufgestellt.

Wir bestätigten die Bruttoformel $C_{18}H_{12}O_3$, ferner die Gegenwart der beiden *ortho*-Chinonsauerstoffe. Weitere Einblicke in die Konstitution erhielten wir durch die Untersuchung der mit Chromsäure oder Wasserstoffperoxyd erhaltenen Oxydationsprodukte. Neben anderen noch nicht näher untersuchten, nur in geringen Mengen auftretenden Stoffen erhielten wir mit den beiden genannten Oxydationsmitteln eine schön krystallisierende gelbe Verbindung $C_{13}H_8O_3$. Sie ist ein Säureanhydrid und allem Anschein nach identisch mit der von den japanischen Autoren erhaltenen Abbauverbindung. Die freie Säure $C_{13}H_{10}O_4$ verwandelte sich leicht in das Anhydrid zurück. Der Bruttoformel nach konnte es sich bei diesem um ein Anhydrid einer Methylnaphthalindicarbonsäure handeln. Damit stimmte auch der Befund von 1 Mol. Essigsäure bei der Chromsäureoxydation überein. — Um die große Zahl der möglichen Isomeren einzuschränken, wurde die Säure $C_{13}H_{10}O_4$ decarboxyliert. Bei dieser Reaktion erhielten wir 1-Methyl-naphthalin. Von diesem lassen sich aber noch immer 6 isomere Dicarbonsäuren ableiten. — Die 4.5-Stellung der beiden Carboxylgruppen hielten wir von Anfang an für unwahrscheinlich, die Verbindung wäre dann eine homologe Naphthalsäure bzw. deren Anhydrid. Die Abbauverbindung $C_{13}H_8O_3$ ließ sich aber zum Unterschied vom Naphthalsäureanhydrid mit Alkohol sehr leicht verestern. — Zwischen den dann noch verbleibenden 5 Möglichkeiten für die Abbauverbindung läßt sich auf analytischem Wege keine eindeutige Entscheidung treffen. So geben, um ein Beispiel anzuführen, die Anhydride der 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5.6) und der 1-Methyl-naphthalindicarbonsäure-(7.8) bei der durchgreifenden Oxydation die gleichen Abbauprodukte.

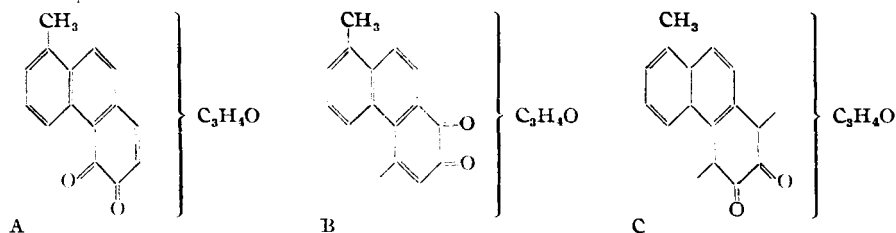
¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan 54, 154 [1934]; C. 1935 I, 580.

Deshalb mußte von Anfang an die Konstitutionsbestimmung der Abbaup Verbindung auf synthetischem Wege angestrebt werden. — Die Synthese eines mit der Abbaup Verbindung $C_{13}H_8O_3$ in allen Punkten identischen Säureanhydrids VI gelang auf dem durch die Formeln I—VI gekennzeichneten Wege:



Für das Tanshinon I ist damit der größte Teil des Kohlenstoffgerüsts sichergestellt.

Da zwei Sauerstoffatome in Form eines *o*-Chinons vorliegen, ist noch ein dritter kondensierter Sechsring anzunehmen; man kommt somit zu folgenden drei Formelbildern: A, B und C:



Über die Natur des Restes C_3H_4O geben folgende experimentelle Tatsachen Aufschluß:

Das dritte Sauerstoff-Atom kann, da alle Versuche zu seiner Charakterisierung fehlschlagen, nur ätherartig gebunden sein. Ferner ist wichtig, daß Tanshinon I bei der Oxydation mit Chromsäure zwei Moleküle Essigsäure gibt. Da eine, am Kohlenstoff haftende CH_3 -Gruppe bereits in dem konstitutionell völlig sichergestellten Molekülteil vorhanden ist, muß die zweite in dem Rest C_3H_4O vorhanden sein, der sich also in $\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{HO}$ auflösen läßt. Bei der katalytischen Hydrierung wird ein Mol. Wasserstoff unter Entfärbung rasch aufgenommen. Beim Schütteln mit Luft tritt die Chinonfarbe wieder auf. Die weitere Wasserstoff-Aufnahme — im ganzen

werden zwischen drei und vier Mol. Wasserstoff aufgenommen — erfolgt ziemlich langsam: es können also keine aliphatischen Doppel- oder gar Dreifach-Bindungen in dem Rest C_3H_4O enthalten sein.

Alle experimentellen Tatsachen werden am besten wiedergegeben, wenn man diesen Rest wie nebenstehend formuliert. Seine Verknüpfung mit dem übrigen Kohlenstoffgerüst des Tanshinon I ist nur bei den Formelbildern A und B möglich. — Wir wollen hier eine der möglichen Formeln D für unseren Naturstoff angeben, der damit als *o*-Chinon eines Phenanthrofurans erscheint:



D leitet sich von A ab. Ein Isomeres von D unterscheidet sich von diesem nur durch eine verschiedene Stellung der CH_3 -Gruppe im Furanring. Von A sind noch zwei andere Isomere möglich, von denen noch eines (E) angegeben sei.

Von B sind ebenfalls vier Isomere denkbar. Im ganzen gibt es also auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen acht mögliche Formeln für das Tanshinon I, zwischen denen wir nach unseren bisherigen Versuchen nicht entscheiden können.

Nach Erhalt neuer Substanz werden die Versuche zur endgültigen Konstitutionsaufklärung, für die der weitere Weg vorgezeichnet erscheint, fortgesetzt werden.

Beschreibung der Versuche.

I.

Die Gewinnung des Tanshinons, bei der wir von dem Arbeitsgang von Nakao und Fukushima¹⁾ wesentlich abwichen, werden wir im Zusammenhang mit der Reindarstellung der anderen Inhaltsstoffe der Wurzel beschreiben.

Das Roh-Tanshinon I wurde von uns durch öfteres Umlösen aus Eisessig und Xylol in Form von prismenförmigen, braunglänzenden Kristallen vom Schmp. 232—234° erhalten.

5.179, 3.802 mg Sbst.: 14.810, 10.88 mg CO_2 , 2.02, 1.555 mg H_2O . — 6.235, 7.215 mg Sbst.: 3.474, 3.856 ccm $\frac{1}{100}$ -n. NaOH.

$C_{18}H_{14}O_3$. Ber. C 78.23, H 4.38, $2CH_3$ 10.9.
Gef. „ 78.14, 78.03, „ 4.38, 4.57, „ 8.37, 8.01.

Reduzierende Acetylierung.

200 mg Tanshinon I wurden mit 7 ccm Essigsäureanhydrid, 0.2 g Natriumacetat und 0.3 g Zinkstaub 2 Stdn. auf 140—150° erhitzt. Nach

der üblichen Aufarbeitung wurde das fast farblose Rohprodukt durch Krystallisation aus Essigester-Petroläther und zum Schluß aus Alkohol gereinigt und schmolz dann bei 209° (ab 207° Sintern). Weiße Krystalle.

3.408 mg Sbst.: 1.92 ccm $\frac{1}{30}$ -n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Ber. COCH_3 23.50. Gef. COCH_3 24.20.

Reduzierende Methylierung.

100 mg Tanshinon I wurden in Alkohol in der Hitze gelöst. Nach Zugabe eines großen Überschusses von Elektrolytzinkstaub und 10-proz. NaOH wurde unter Einleiten von Stickstoff im Sieden erhalten. Nach kurzer Zeit trat Aufhellung der Farbe ein; dann wurde portionenweise mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat versetzt, so lange, bis auf Luftzutritt keine wesentliche Dunkelfärbung des Reaktionsgemisches mehr eintrat. Der abfiltrierte Zinkstaub und die Lösung wurden mit Äther ausgezogen und die schwach braunen Lösungen zur Trockene verdampft. Die weitere Reinigung war recht mühsam. Durch Behandeln mit Äther wurde eine geringe Menge nicht angegriffenen Chinons abgetrennt. Es waren aber wiederholte Destillationen in sehr gutem Vakuum und Krystallisationen aus verd. Alkohol nötig, bis man den Dimethyläther völlig rein in Form schwachgelber Krystalle vom Schmp. 93—94.5° erhielt.

3.431 mg Sbst.: 5.124 mg AgI.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. OCH_3 19.73. Gef. OCH_3 20.17.

Darstellung des Chinoxalinderivates.

50 mg Tanshinon I wurden auf dem Wasserbad in Eisessig gelöst und mit 2 Mol o-Phenylendiamin in Alkohol versetzt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung gelber Nadeln, die abfiltriert und mit Eisessig gewaschen wurden. Die Ausbeute war quantitativ, der Schmp. dieses Rohproduktes lag bei 194°. Die Kohlenstoffwerte lagen etwas zu tief. Aus Äther umgelöst erhält man braune Krystalle vom Schmp. 221—222°. Nach dem Erstarrten schmilzt die Substanz wieder bei 196°. Impft man aber die Schmelze mit der bei 222° schmelzenden Substanz, so liegt der Schmp. wieder bei 222°. Das Chinoxalinderivat ist also dimorph. Zur Analyse wurde ein aus Äther umgelöstes Präparat vom Schmp. 222° verwendet.

4.567 mg Sbst.: 13.830 mg CO_2 , 1.920 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ON}_2$. Ber. C 82.72, H 4.63. Gef. C 82.6, H 4.7.

Oxydation mit Chromsäure.

100 mg Tanshinon I wurden in 30 ccm Eisessig gelöst, 3 Tropfen konz. H_2SO_4 zugefügt und auf dem Wasserbad in Portionen mit einer Lösung von 16 Äquival. Chromsäure in Eisessig versetzt. Nach dem Abtreiben der Essigsäure im Vak. und dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther extrahiert. Der Rückstand dieser Lösung war bis auf eine ganz geringe Menge in Natriumcarbonat löslich.

Die angesäuerte alkal. Lösung wurde mit Äther erschöpfend behandelt und der Rückstand des Ätherauszugs in einem sehr guten Vakuum sublimiert. Dabei gingen bei 130—150° Badtemperatur gelbe Nadeln über. Häufige Wiederholung der Vakuumsublimation und Umlösen aus Äther unter

Druck ergaben ein völlig reines Präparat vom Schmp. 196° (ab 194° Sintern). Die Substanz ist in der Kälte in Na_2CO_3 -Lösung unlöslich. Mit Alkohol erhitzt, entsteht ein nicht näher untersuchtes Öl, das aller Wahrscheinlichkeit nach den Ester darstellt; bei der Destillation wird die ursprüngliche Substanz zurückgebildet.

4.622 mg Sbst.: 12.460 mg CO_2 , 1.54 mg H_2O . — 19.853 mg Sbst.: 1.83 ccm $\frac{1}{10}$ -n. NaOH. — 0.469 mg Sbst. in 5.685 mg Campher; Δ : — 15° . — 4.510, 5.184 mg Sbst.: 1.861, 2.159 ccm $\frac{1}{100}$ -n. NaOH.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3$. Ber. C 73.55, H 3.63, Mol.-Gew. 212.1, Äquiv.-Gew. 106, CH_3 (1) 7.07.
Gef. „ 73.52, „ 3.73, „ 225, „ 108.4, „ 6.18, 6.25.

Aus der alkal. Lösung wird mit Säure eine in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz gewonnen, die bei 192° unter Aufschäumen und Gelbfärbung schmilzt. In ihr liegt die dem Anhydrid $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3$ entsprechende Dicarbonsäure $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$ vor.

Zur Decarboxylierung der Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$ wurden 15 mg in verd. NaHCO_3 gelöst und auf dem Wasserbad getrocknet. In ein Knierohr gebracht und im Vak. bei 100° getrocknet, ging beim Erhitzen über freier Flamme ein schwach gelbes Öl über, das bei erneuter Destillation bei 110 bis 120° Badtemperatur und 10 mm übergang. Mit Pikrinsäure in alkohol. Lösung wurde ein gut kristallisiertes Pikrat erhalten, das bei 141° schmolz und mit dem Pikrat des 1-Methyl-naphthalins keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

Synthese des Anhydrids der 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure - (5.6).

I.

Das β -(*o*-Tolyl)-äthylchlorid wurde nach den Angaben von R. Robinson und F. J. Mc.Quillin²⁾ dargestellt.

II. γ -(*o*-Tolyl)- α -carboxy-*n*-buttersäure.

3.7 g Natrium wurden in 55 ccm absol. Äthanol gelöst, dazu 24.5 g Malonsäureester (1.4 Mol.) gegeben und nach kurzem Erhitzen dem Gemisch noch 16.3 g des obigen Chlorids I zugefügt. Der nach 18-stdg. Kochen auf dem Wasserbad in der üblichen Weise isolierte Ester ging bei 9 mm zwischen 185 — 187° über. Zur Verseifung wurde er mit 4 Mol KOH in einer 30-proz. Lösung unter Zusatz von ganz wenig Alkohol 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die beim Ansäuern erhaltenen Krystalle schmolzen nach dem Umlösen aus Benzol bei 139° (ab 136° Sintern). Ausb. 60—70%.

0.1540 g Sbst.: 14.4 ccm $\frac{1}{10}$ -n. NaOH.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. Äquiv.-Gew. 111. Gef. 107.

III. γ -(*o*-Tolyl)-*n*-buttersäure-äthylester.

Das oben beschriebene Malonsäurederivat II wurde bis zum Aufhören der Kohlensäureentwicklung auf 160° erhitzt und die Säure zur Reinigung

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1938, 1097.

unter 10 mm bei 140° Badtemperatur destilliert. Ausbeute quantitativ. Schmp. nach dem Umlösen aus verd. Alkohol 70.5° (ab 67° Sintern).

0.1114 g Sbst.: 6.95 ccm $\frac{1}{10}$ -n. NaOH.

$C_{11}H_{14}O_2$. Ber. Äquiv.-Gew. 178. Gef. 160.3.

Der wie üblich hergestellte Äthylester ging unter 9 mm bei 140—150° Badtemperatur über.

IV. α -Oxalyl- γ -(*o*-tolyl)-*n*-buttersäureester.

Zu einem aus 0.9 g Kalium bereiteten trockne Alkoholat wurden zunächst 5 g Oxalsäurediäthylester zugefügt und gut verrührt. Nach kurzem Stehenlassen fügten wir 4.3 g des Esters III zu und ließen über Nacht stehen. Der dann abgeschiedene Brei der Kaliumverbindung des Keto-säurediesters wurde nach dem Waschen mit Äther durch Säure zersetzt und in Äther aufgenommen. Er zersetzte sich bei der Destillation auch unter vermindertem Druck und wurde zur weiteren Synthese als Rohprodukt verwendet.

V. 1-Methyl-7.8-dihydronaphthalin-dicarbon-säure-(5.6)-anhydrid.

Der Rohester IV wurde in der 8-fachen Menge konz. H_2SO_4 unter Kühlung gelöst und dann $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eingießen in Eiswasser und dem Umlösen aus Benzol, schmolzen die schwachgelben Krystalle bei 161° (ab 159° Sintern).

4.342 mg Sbst.: 11.595 mg CO_2 , 1.840 mg H_2O .

$C_{13}H_{10}O_3$. Ber. C 72.87, H 4.71. Gef. C 72.82, H 4.75.

VI. 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5.6)-anhydrid.

0.5 g der obigen Dihydroverbindung wurden mit 1 Mol Schwefel innig gemischt und langsam auf 150—170° erhitzt. Es trat stürmische Entwicklung von Schwefelwasserstoff ein, die aber bald zu Ende war. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt nach vorhergegangener Sublimation in sehr gutem Vak. bei 140° aus Benzol umgelöst. Stark gelbe Krystalle. Ausb. 80%. Schmp. 196.5° (ab 194° Sintern). In Mischung mit der Abbauverbindung (S. 23) trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

Zur weiteren Identitätsprüfung wurde sowohl von der Abbau- als auch von der synthetischen Verbindung das Äthylimid dargestellt. Dazu lösten wir das Anhydrid in einem Überschuß einer konz. alkohol. Lösung von Äthylamin. Nach kurzem Stehenlassen wurde der Überschuß verdampft und der Rückstand 10 Min. auf 190° erhitzt. Das rohe Äthylimid wurde durch Vakuumsublimation und Krystallisation aus Aceton gereinigt. Schwachgelbe Krystalle. Schmp. 181.5° (ab 178° Sintern) (Synthetische Verbindung); Schmp. 181° (ab 177° Sintern) (Abbauverbindung). In der Mischung wurde keine Erniedrigung des Schmelzp. beobachtet.