

64. Isolierung und Konstitution des Isoeleutherins.

Allo- und Alloiso-eleutherin¹⁾.

(Inhaltsstoffe aus Eleutherine bulbosa IV)

von H. Schmid und A. Ebnöther.

(30. I. 51.)

In der vorangehenden Mitteilung²⁾ dieser Reihe berichteten wir über Isolierung und Konstitution des Naphtochinons Eleutherin (I) aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (*Mill.*) *Urb.* Eleutherin schmilzt bei 175°, enthält zwei optisch aktive Kohlenstoffatome und besitzt die spezifische Drehung +346°. Aus den Mutterlaugen, die nach der Abtrennung von I anfielen, liess sich durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd in geringer Menge ein weiteres gelbes Pigment von Smp. 177–178° und einem $[\alpha]_D = -46^\circ$ isolieren. Für den neuen Pflanzenstoff, der Chinonreaktion gibt und auf Grund der Summenformel $C_{15}H_{13}O_3 \cdot OCH_3$ isomer mit I ist, schlagen wir die Bezeichnung Isoeleutherin (II) vor. Die nahe Verwandtschaft zwischen I und II manifestiert sich z. B. in der Ähnlichkeit der Absorptionspektren (Fig. 1). Aus den folgenden Versuchen geht hervor, dass es

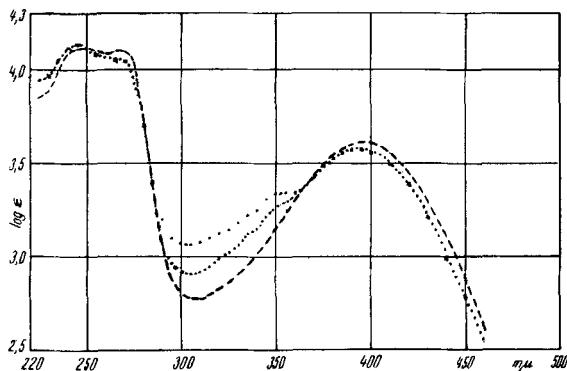


Fig. 1.

- Iso- und Alloeleutherin (II und III) (in Alkohol).
- Eleutherin (I) (in Alkohol).
- xxxxx Allo-isoeleutherin (IV) (in Alkohol).

sich beim Isoeleutherin (II) um ein Stereoisomeres des Eleutherins (I) handelt. Eleutherin (I) liess sich mit sirupöser Phosphorsäure — konz. Schwefelsäure erwies sich als weniger günstig — partiell racemisieren, wobei neben I ein neues Isomeres, Alloeleutherin (III) vom

¹⁾ Teil eines am 11. Mai 1950 vor der Basler Chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrages. ²⁾ Helv. 33, 1751 (1950).

Smp. 177—178° und der spez. Drehung +45° erhalten wurde. In Phosphorsäurelösung stellte sich bei Zimmertemperatur ein Gleichgewicht ein, das zu 83 % auf Seiten des Alloeleutherins (III) und zu 17 % auf der Seite des Eleutherins (I) liegt, unabhängig davon, von welchem der beiden Chinone man ausging. Alloeleutherin (III) gab bei der reduzierenden Methylierung Dihydro-alloeleutherin-monomethyläther (VII) und bei der reduzierenden Acetylierung das entsprechende Acetat X. Die gleichen Schmelzpunkte und (innerhalb der Fehlergrenze) den gleichen Betrag der spez. Drehungen nur entgegengesetzten Vorzeichens zeigen die analog gebauten Derivate VI und IX aus Isoeleutherin (II). Man konnte deshalb vermuten, dass Allo- und Isoeleutherin Antipoden darstellen. Dann müsste aber im Eleutherin (I) der optische Antipode eines vierten Isomeren, des Allo-isoeleutherins (IV) vorliegen, das sich durch partielle Racemisierung aus Isoeleutherin (II) gewinnen lassen müsste. II lagerte sich nun tatsächlich mit Phosphorsäure bei 20° zu 18 % in das bei 175° schmelzende Allo-isoeleutherin (IV) um, das sich von Eleutherin (I) nur durch die entgegengesetzte Drehung unterscheidet. Bewiesen wurden die geschilderten Zusammenhänge durch den Abbau von Isoeleutherin (II) zum optisch inaktiven ψ -Eleutherin (XV) (Formelreihe: II → XIa → XIVb → XV), das wir früher auf einem analogen Reaktionsweg XIb → XIVa → XV aus Eleutherin (I) erhalten hatten. Man erkennt, dass XIa und seine Derivate XIIa und XIIIa Antipoden von XIb, XIIb und XIIIb darstellen. Ein Vergleich der Spektren der Eleutherine-Chinone bestätigte das Ergebnis dieser Versuche: Die UV.-Absorptionspektren von Allo- und Isoeleutherin (III und II) einerseits und diejenigen von Eleutherin (I) und Allo-isoeleutherin (IV) andererseits unterscheiden sich nur unwesentlich (Fig. 1). Die IR.-Spektren¹⁾ von Allo- und Isoeleutherin (III und II) sind miteinander identisch, weichen aber deutlich vom Spektrum des Eleutherins (I) ab. (Fig. 2).

Für später geplante synthetische Versuche von Wichtigkeit waren noch die Schmelzpunkte der racemischen Formen. Das Racemat aus Eleutherin (I)/Allo-isoeleutherin (IV) schmilzt bei 156°; der Schmelzpunkt des Racemates Alloeleutherin (III)/Isoeleutherin (II) liegt bei 151—152°. Somit sind sämtliche 6 von der Theorie geforderten Isomeren bekannt.

Von Interesse war nun die Aufklärung der konfigurativen Zusammenhänge der Eleutherine-Chinone und ihrer Umwandlungsprodukte. Wir definieren zunächst (+)(+)-Konfiguration für die beiden Asymmetriezentren 9 und 11 im Eleutherin (I), dem Chinon mit der höchsten spez. Rechtsdrehung. Allo-isoeleutherin (IV) besitzt dann als Antipode (—); (—)-Konfiguration²⁾. Schwieriger ist die Zu-

¹⁾ Die Spektren verdanken wir Herrn Dr. H. Giinthard, Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

²⁾ Innerhalb dieser Arbeit stimmen die gewählten Konfigurationsbezeichnungen (+); (—) zufällig mit dem jeweilig beobachteten Drehungssinn überein.

teilung einer bestimmten, auf Eleutherin (I) bezogenen Konfiguration für Iso- und Allo-eleutherin (II und III).

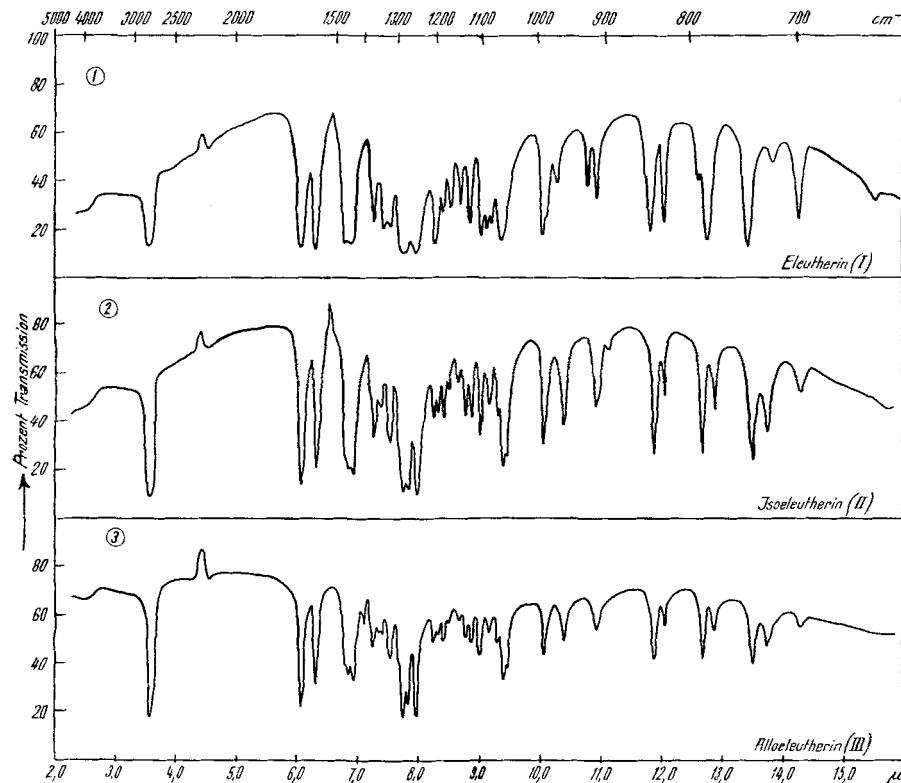
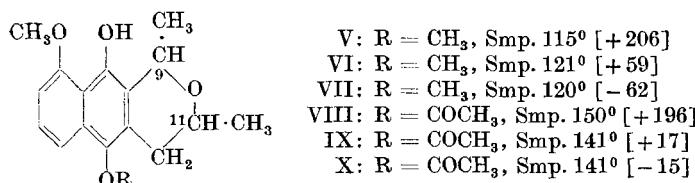
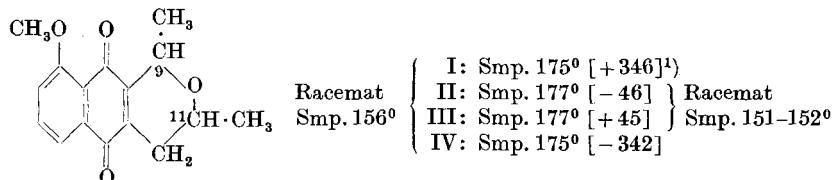
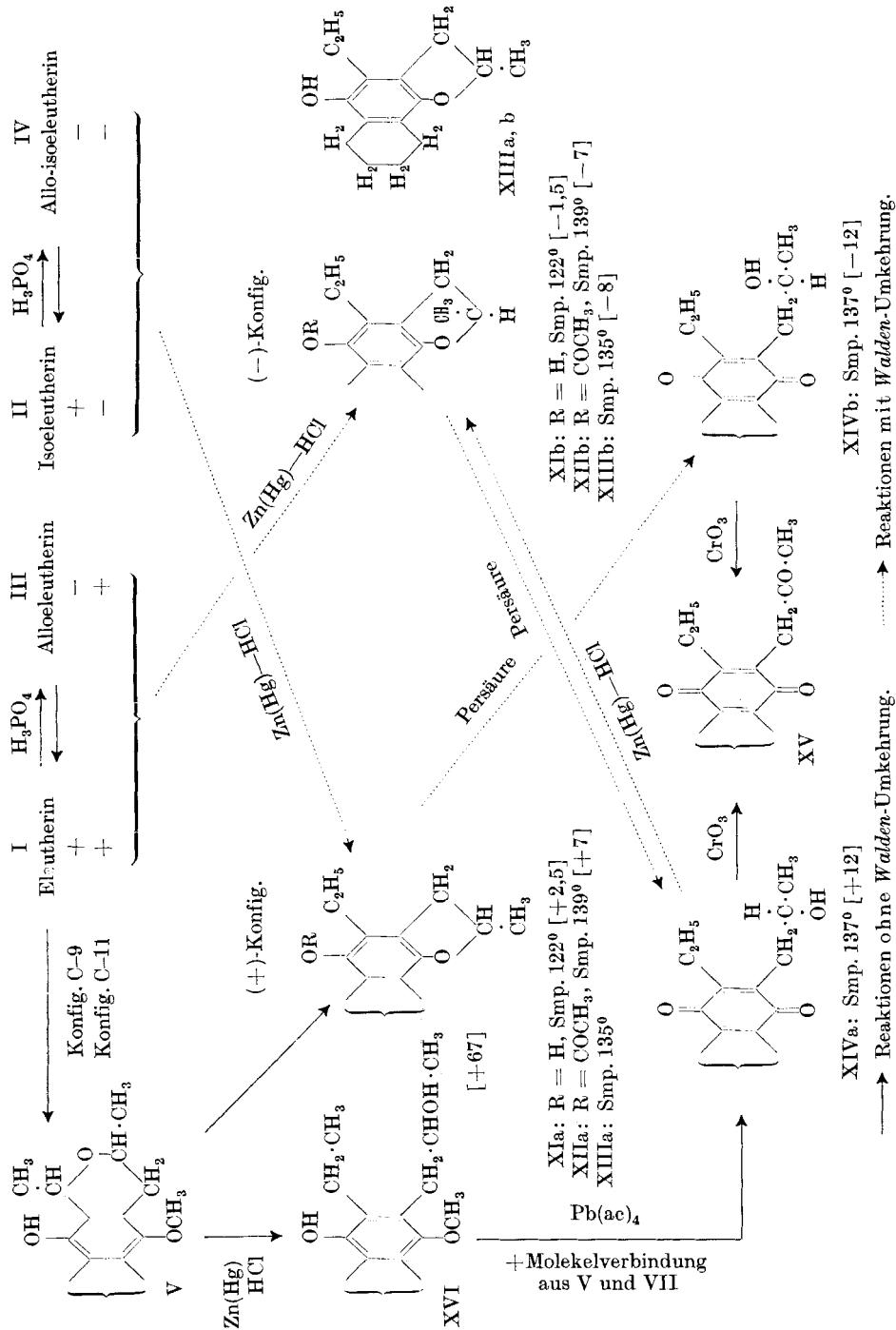


Fig. 2.

- ① Eleutherin (I) (Paraffinöl). ② Isoeleutherin (II) (Paraffinöl).
 ③ Alloeleutherin (III) (Nujol).



¹⁾ Spez. Drehungen in Chloroform.

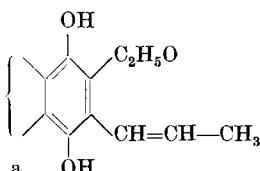


Durch Abschätzung der Drehungsbeiträge der einzelnen Asymmetriezentren liess sich die Frage nicht beantworten. Ein diesbezüglicher Vergleich der vier Chinone untereinander und ihrer Dihydro-abkömmlinge führte zu einander widersprechenden Aussagen.

Aus Eleutherin (I) und Alloeleutherin (III) entstand bei der Clemmensen-Reduktion dasselbe Produkt XIb, in dem nur noch das optische C-Atom 11 vorhanden ist. Der Schluss, dass sich somit Eleutherin (I) und Alloeleutherin (III) einzig durch verschiedenen räumlichen Bau am C-Atom 9 unterscheiden, ist nicht ohne weiteres zulässig, solange man nicht über den Mechanismus der von I zu XIb führenden Reaktion genau orientiert ist und sich somit der asymmetrische Ringschluss zum Furanderivat XIb unter dem Einfluss des zunächst noch erhalten gebliebenen Asymmetrienzentrums 9 vollziehen könnte. Diese Möglichkeit wird durch die nachfolgenden Beobachtungen ausgeschlossen:

1) Würde der Furanringschluss unter sterischer Einwirkung von C9 erfolgen, dann sollte im Reaktionsgemisch neben optisch aktivem XIb auch dessen Racemat auftreten. In gesonderten Versuchen konnten wir uns überzeugen, dass sich schon wenige Prozente Racemat neben der optisch aktiven Form infolge der starken Schmelzpunktserniedrigung, die ein Gemisch von XIa und XIb zeigt, nachweisen lassen. Wir fanden bei allen Clemmensen-Reduktionen keine Hinweise für das Vorliegen eines derartigen Gemisches.

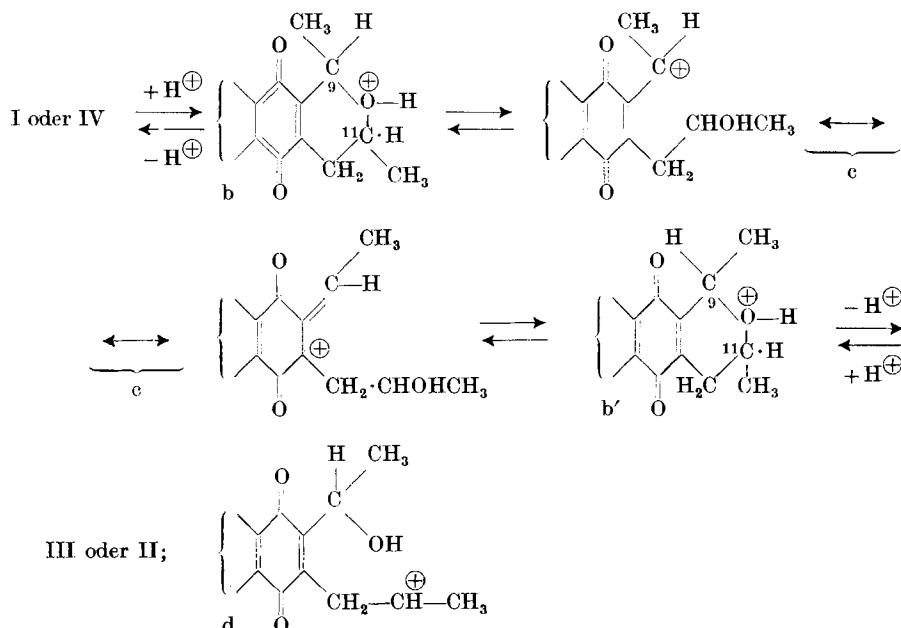
2) Die Reduktion von XIVa nach Clemmensen bildete optisch einheitliches XIb zurück. Zu einem asymmetrischen Furanringschluss ist daher das Asymmetriezentrum C—9 nicht notwendig. Dieser Befund schliesst auch das intermediäre Auftreten einer Struktur a beim Übergang I → XIb aus. Das C-Atom 9 hingegen wurde unter Clemmensenbedingungen racemisiert, da hierbei aus V teilweise VII und aus XVII XVIII entstand.



3) Das Oxychinon XIVa wurde mit sirupöser Phosphorsäure nicht racemisiert und erlitt auch keine Walden'sche Umkehrung. Dies spricht dafür, dass bei der unter der gleichen Bedingung verlaufenden Umlagerung Eleutherin (I) ⇌ Alloeleutherin (III) bzw. Alloisoeleutherin (IV) ⇌ Isoeleutherin (II) nicht C—11, sondern C—9 der Racemisierung unterliegt.

4) Zum selben Schluss führen Betrachtungen über den Mechanismus der erwähnten Reaktionen. Zweifelsohne ist die Partikel, die in

Phosphorsäure racemisiert wird, nicht das Chinon selbst, sondern dessen Oxoniumsalz b¹⁾). Das gleiche gilt für die Dihydroderivate, die in sirupöser Phosphorsäure in ähnlicher Weise umgelagert werden. Im experimentellen Teil beschreiben wir als Beispiel hierfür die Gewinnung von Dihydro-alloeleutherin-monomethyläther (VII) aus V. Bei Zimmertemperatur lagen im Gleichgewicht ungefähr 76% VII und 24% V nebeneinander vor. Damit I bzw. b teilweise racemisiert werden kann, muss sich vorübergehend der Isopyranring aufspalten. Öffnet sich dabei die Bindung C₉—O—, so entsteht ein Ion c, das durch Resonanz mit dem Chinon- bzw. dem aromatischen Kern stabilisiert und gleichzeitig gestreckt wird, womit die Racemisierung gefördert wird. Erneuter Ringschluss liefert dann ein Gemisch der beiden diastereoisomeren konjuguierten Säuren b und b', die sich durch verschiedene Konfiguration am C-9 unterscheiden. Würde der Ring zwischen —O—C₁₁ aufgesprengt, so entstünde hingegen ein energiereiches, äußerst reaktionsfähiges, weil rein aliphatisches Kation d. Erwähnt sei noch, dass sich Dihydroeleutherin durch Kochen auch mit starker Lauge nicht partiell racemisieren liess. Eleutherin (I) und Alloeleutherin (III) besitzen somit am C-Atom 11 identische Konfigurationen.



In der Formelübersicht sind die konfigurativen Zusammenhänge der vier Eleutherine-Chinone zusammengefasst. Die beiden Naturstoffe

¹⁾ Die Halochromie der chinoiden Carbonylgruppen, die zum grossen Teil für die gute Löslichkeit der Chinone in Phosphorsäure verantwortlich ist, ist für die Racemisierungsreaktion ohne prinzipielle Bedeutung.

Eleutherin (I) und Isoeleutherin (II) unterscheiden sich durch entgegengesetzte Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 11.

Für spätere Versuche von Wichtigkeit war die Zuteilung einer bestimmten, auf Eleutherin (I) bezogenen Konfiguration für das Oxychinon XIVa, b. Aus I und III entstand ein rechtsdrehendes, aus den beiden¹⁾ anderen Chinonen II und IV ein linksdrehendes Präparat. Das rechtsdrehende Oxychinon XIVa besitzt (+)-Konfiguration, da es aus Eleutherin (I) auch auf dem Weg I → V → XVI → XIVa erhalten werden konnte. Hierbei wurde das Asymmetriezentrum 11 nie berührt. In analoger Weise entspricht das linksdrehende Oxychinon XIVb konfigurativ dem optisch aktiven C-Atom 11 im Iso- und Alloiso-eleutherin (II und IV).

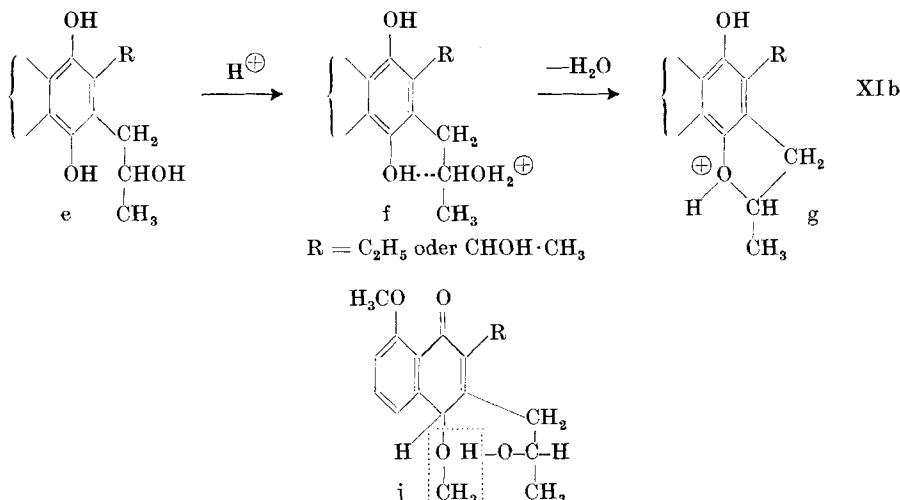
Andere Verhältnisse liegen bei den furanoiden Reduktionsprodukten XIa, b vor. Aus Eleutherin (I) und Alloeleutherin (III) gewann man mit Zn(Hg) und HCl eine linksdrehende Substanz (XIb), aus II (und IV) rechtsdrehendes XIa. Als man aber Dihydro-eleutherin-monomethyläther (V) [(+)-Konfiguration am C₁₁] unter gleichen Bedingungen der Clemmensen-Reduktion unterwarf, isolierte man nicht XIb, sondern XIa, während aus Dihydro-eleutherin-monacetat (VIII) wiederum XIb entstand. Daher muss einmal entweder bei der Reaktion I oder III oder VIII → XIb oder bei der Reduktion V → XIa eine Walden-Umkehr, beruhend auf einem verschiedenen Reaktionsmechanismus, stattgefunden haben. Wir nehmen aus folgenden Gründen an, dass diese Inversion bei der Reaktion I oder III oder VIII → XIb und entsprechend auch bei der reduzierenden Cyclisierung des Oxychinons XIVa (bzw. XIVb) zu XIb (bzw. XIa) eingetreten ist. Dasselbe ist für die durch Persäure bewirkte Umkehrung der Reaktion (XIb → XIVa) zutreffend. Die Überführung von VIII in XIb zeigt²⁾, dass der Furan-Ringschluss aus einer Struktur e als intramolekulare nucleophile Substitution über den Zwischenzustand f erfolgt. Eine Wasserabspaltung im umgekehrten Sinne ist aus bekannten Gründen unwahrscheinlich.

e (und f) stellt sicher kein Zwischenprodukt der Reaktion V, (XVI) → XIa dar, weil in diesem Fall die furanoiden Reduktionsprodukte konfigurativ gleich gebaut sein müssten. Es erscheint plausibel, für die letzte Reaktion das Intermediärprodukt j anzunehmen, von dem Abspaltung von CH₃OH in der schematisch angedeuteten Weise zu XIa führen kann. Es ist ja gut bekannt, dass α-Naphtole tautomer im Sinne einer Formel j zu reagieren vermögen. Der skizzierte Reaktionsverlauf macht auch die sehr geringe Ausbeute von XIa aus V verständlich. — Als Hauptprodukte fielen die Molekelverbin-

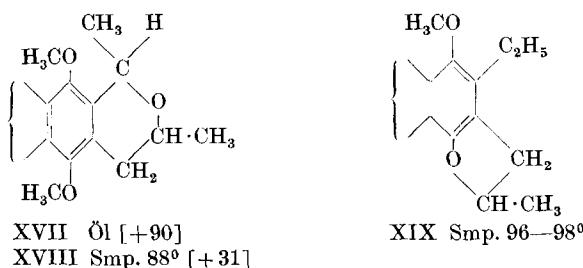
¹⁾ Die Reaktionsfolge IV → XIVb konnte infolge Materialmangels experimentell nicht realisiert werden.

²⁾ Vgl. Helv. 33, 1757 (1950).

dung aus V und VII und die Substanz XVI an. Da hierbei die Bindung $-O-C_{11}$ nicht ins Spiel kommt, besitzt das rechtsdrehende furanoide Reduktionsprodukt XIa den gleichen räumlichen Bau wie das Kohlenstoffatom 11 in Eleutherin (I) und Alloeleutherin (III). Damit ergeben sich die in der Formelübersicht zusammengestellten sterischen Beziehungen zwischen den Eleutherine-Chinonen und ihren Abbauprodukten.



Wir haben noch versucht, den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus durch eine *Clemmensen*-Reduktion von Dihydro-eleutherin-dimethyläther XVII zu stützen, wobei der Antipode des Methyläthers XIX nicht entstehen sollte. XIX, das wir durch energische Methylierung von XIb gewonnen, lässt sich auf Grund der grünen Schwefelsäure-Farbreaktion schon in Mengen von etwa 10 g nachweisen. —



XVII (und XVIII) lösen sich in konzentrierter Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe. Die *Clemmensen*-Reduktion verlief aber ungünstig, indem keine nennenswerte Aufspaltung des Isopyranringes zum Methyläther von XVI, sondern nur partielle Racemisierung des C-9 unter Bildung von XVIII stattfand. Durch die Methylierung des 1-stän-

digen Phenolhydroxyls wurde die Geschwindigkeit der Reduktion der Oxyäthylseitenkette offenbar herabgesetzt. Den Äther XIX konnten wir im Reaktionsprodukt nicht nachweisen.

Der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich sprechen wir für die gewährte Unterstützung den besten Dank aus.

Experimenteller Teil.

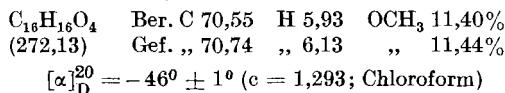
1. Isolierung von Isoeleutherin (II) aus den Knollen von Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb. In einer vorangegangenen, die Untersuchung des Eleutherins betreffenden Mitteilung berichteten wir über die Isolierung eines Eleutherin-Isoeleutherin-Gemisches aus den Knollen von Eleutherine bulbosa¹⁾. Durch fraktionierte Kristallisation konnte der Hauptbestandteil, Eleutherin (Smp. 175°), in reiner Form abgetrennt werden. Die gut kristallisierenden Mutterlaugen liessen sich durch Umlösen nicht weiter auftrennen und wurden daher chromatographisch weiterverarbeitet. Als Beispiel beschreiben wir die Chromatographie von 965 mg eines solchen Eleutherin-Isoeleutherin-Gemenges vom Smp. 145—160°. Man löste die Substanz in einem Gemisch von 10 cm³ Benzol und 30 cm³ tief-siedendem Petroläther und adsorbierte an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II; 2,3 × 21 cm). Vorgewaschen wurde mit 50 cm³ Benzol-Petroläther 1:10. Den Durchlauf fand man in folgenden Fraktionen auf:

Fraktionen	cm ³	Lösungsmittelgemisch	Bemerkungen
1—3	275	Benzol-Petroläther 1:10	nil
4—5	200	Benzol-Petroläther 1:5	nil
6	100	Benzol-Petroläther 1:5	23,6 mg, ölig
7—10	200	Benzol-Petroläther 1:3	310 mg, Smp. 170—173°
11—16	300	Benzol-Petroläther 1:3	200 mg, Smp. 169—171°
17	50	Benzol-Petroläther 1:3	35,6 mg, Smp. ~ 150°
18	50	Benzol-Petroläther 1:2	22 mg, Smp. 142—153°
19	50	Benzol-Petroläther 1:2	30 mg, Smp. ~ 140°
20	50	Benzol-Petroläther 1:2	28,8 mg, Smp. 166°
21	50	Benzol-Petroläther 1:2	30 mg, Smp. 167°
22	50	Benzol-Petroläther 1:2	29 mg, Smp. 168°
23—25	150	Benzol-Petroläther 1:2	64,6 mg, Smp. 166—168°
26	50	Benzol-Petroläther 1:2	29,2 mg
27—29	150	Benzol-Petroläther 1:1	70 mg, Smp. 172—173°
30—31	100	Benzol-Petroläther 1:1	33,6 mg, Smp. 162°
32—35	300	Benzol-Petroläther 2:1	104,2 mg, Smp. 164—171°
36	200	Benzol-Petroläther 2:1	wenig braune Substanz

Die Fraktionen 7—16 wurden vereinigt und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 173—174° (420 mg). Keine Erniedrigung im Gemisch mit Eleutherin. Die vereinigten Fraktionen 20—22 schmolzen nach dem Umlösen aus Alkohol bei 150—160°; das Kristallisat aus den Fraktionen 23—26 bei 173—174°; aus den Fraktionen 27—29 erhielt man gelb-orange Nadeln vom Smp. 175—176° und aus den Fraktionen 30—35 solche vom Smp. 175°. Die Kristalle aus den umgelösten Fraktionen 23—35 wurden vereinigt und mehrmals aus Alkohol umgelöst. Das Isoeleutherin schmolz dann bei 176—177°; die

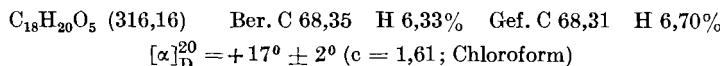
¹⁾ Helv. 33, 1760 (1950).

Mischprobe mit Eleutherin schmolz bei 146—150°. Isoeleutherin unterscheidet sich in seinen Eigenschaften nur sehr wenig vom Eleutherin.



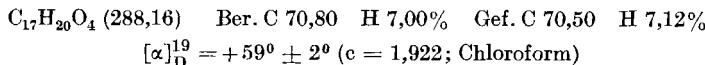
Rotorange Schwefelsäure-Farbreaktion. Isoeleutherin gibt dieselben Chinonreaktionen, wie sie vom Eleutherin gezeigt werden.

Dihydro-isoeleutherin-monoacetat (IX): 80 mg Isoeleutherin wurden in 1 cm³ trockenem Pyridin und 3 cm³ Essigsäureanhydrid gelöst und unter Kühlung mit 350 mg Zinkstaub versetzt. Man schüttelte 20 Minuten, goss vom Zink ab und wusch mit Benzol nach. Die vereinigten Lösungen hat man im Vakuum eingedampft und den Rückstand mit Eiswasser verrieben. Die abgesaugten Flocken hat man aus Benzol-Petroläther umgelöst und bei 0,01 mm und 150—160° (Luftbadtemperatur) als gelbes Öl destilliert. Nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Benzol-Petroläther schmolz das Dihydro-isoeleutherin-monoacetat bei 140—142°.



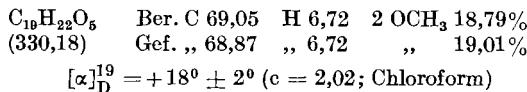
Schwefelsäure-Reaktion: violett → blau → grün.

Dihydro-isoeleutherin-monomethyläther (VI): 300 mg Isoeleutherin wurden in einer Lösung von 1 g Na₂S₂O₄ und 6 g NaOH in 80 cm³ Wasser bei 50° unter Durchleiten von Wasserstoff bis zur Lösung gerührt. Dann liess man während drei Stunden bei der gleichen Temperatur 12 g Dimethylsulfat in 50 cm³ Äther zutropfen. Zum Schluss wurde noch zwei Stunden gerührt. Man nahm in Äther auf und arbeitete wie üblich auf. Den ölichen Rückstand hat man im Hochvakuum destilliert und das rotbraune Öl mehrmals aus Methanol (Norit!) umkristallisiert. Smp. des Dihydro-monoäthers 121—122°.

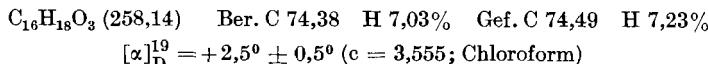


Die Farbreaktionen entsprechen denjenigen von Dihydroeleutherin-monomethyläther.

Dihydro-isoeleutherin-monomethyläther-acetat: 100 mg Dihydro-isoeleutherin-monomethyläther wurden mit 200 mg wasserfreiem Natriumacetat und 3 cm³ Essigsäureanhydrid 6½ Stunden gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung haben wir das Rohprodukt bei 160—180° (Luftbadtemperatur) und 0,01 mm Druck als farbloses Öl destilliert. Smp. der im Titel genannten Verbindung nach dem Umlösen aus Methanol und Methanol-Wasser 140—141°.



2. Reduktion von Isoeleutherin nach Clemmensen (XIa). 500 mg reines Isoeleutherin, gelöst in 5 cm³ Toluol, wurden mit 5 g amalgamierter Zinkwolle, 12 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Wasser unter Durchleiten von Wasserstoff 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte wie beim Eleutherin beschrieben¹⁾. Nach dem öfteren Umlösen aus Alkohol schmolz das furanoide Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin bei 121—122°. Ausbeute 225 mg.



Die Verbindung löst sich in konz. Schwefelsäure mit grüner Farbe.

¹⁾ Helv. 33, 1766 (1950).

Die Mischprobe mit dem Antipoden, dem furanoiden Reduktionsprodukt aus Eleutherin, schmolz unscharf bei 106—108°. Um zu sehen, ob sich schon eine relativ geringe Beimengung des Antipoden im Schmelzpunkt bemerkbar macht, haben wir folgende Versuche angestellt:

Ein Gemisch aus 85% Reduktionsprodukt aus Eleutherin (Smp. 119,5—121°) und aus 15% Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin (Smp. 120—121°) schmolz bei 112—114°; ein Gemisch, enthaltend 6% des Antipoden schmolz bei 115—117°; ein Gemenge von 10 mg des einen und 2 mg des anderen Antipoden wurden unter grossen Verlusten 2mal aus Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle besasssen einen Smp. 115—117° mit Sintern ab 112°.

Acetat des Reduktionsproduktes aus Isoeleutherin (XIIa): 50 mg reines furanoides Reduktionsprodukt wurden mit 100 mg wasserfreiem Natriumacetat und 2 cm³ Essigsäureanhydrid sieben Stunden gekocht. Das Rohprodukt kristallisierte man zweimal aus Methanol (Norit!) um. Smp. 138—139,5° (35 mg).

C₁₈H₂₀O₄ (300,16) Ber. C 71,96 H 6,66% Gef. C 71,88 H 6,50%
[α]_D¹⁹ = +6,8° ± 1° (c = 2,554; Chloroform)

Katalytische Hydrierung: 21 mg furanoides Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin hat man mit 10 mg PtO₂ und Wasserstoff in 3 cm³ Eisessig bis zur Aufnahme von 3,1 Mol. Wasserstoff geschüttelt (170 Minuten). Aufgearbeitet wurde wie bei dem entsprechenden Versuch mit Eleutherin. Das Hydrierungsprodukt der Formel XIIIa schmolz bei 134—135° und stellte farblose, verfilzte Nadeln dar. Ausbeute 10 mg. Die Mischprobe mit dem Antipoden (aus Eleutherin) zeigte einen Smp. von 117—120°.

3. Oxychinon XIVb aus dem furanoiden Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin. Man liess eine ätherische Lösung von 135 mg Reduktionsprodukt mit 8 cm³ ätherischer Phthalmonopersäure, 27,1 mg Persäure im cm³ enthaltend, 68 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Aufgearbeitet wurde, wie wir es beim entsprechenden Versuch mit Eleutherin beschrieben haben¹⁾. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther, Äther und Methanol-Wasser erhielt man 88 mg des Oxychinons XIVb vom Smp. 136—137°.

C₁₆H₁₈O₄ Ber. C 70,04 H 6,60 OCH₃ 11,32 1 akt. H 0,365%
(274,14) Gef. „ 70,26 „ 6,98 „ 11,74 „ „ 0,415%
[α]_D¹⁹ = -12° ± 0,6° (c = 1,720; Chloroform)

Mit konz. Schwefelsäure Violettfärbung.

ψ-Eleutherin (XV): Man liess eine Lösung von 51 mg des oben erwähnten Oxychinons mit 12,8 mg Chromsäure in 5 cm³ Eisessig mit 3 Tropfen Wasser 18 Stunden bei 37° stehen. Aufgearbeitet wurde wie beim Versuch mit dem Oxychinon aus Eleutherin²⁾. Man erhielt schliesslich aus Äther 20 mg gelbe Nadeln vom Smp. 128—129°, die sich auf Grund der Mischprobe und der übrigen Eigenschaften als identisch erwiesen mit *ψ*-Eleutherin aus Eleutherin.

4. Alloeleutherin (III). Man löste 0,2 g reines Eleutherin in 20 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) bei 20°. Man beobachtete ein Absinken der Drehung und Dunkelfärbung. Nach 16ständigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde auf Eiswasser gegossen, unter Kühlung neutralisiert und mit Äther-Benzol ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung der organischen Phase nahm man den Rückstand in Benzol auf und filtrierte diese Lösung zur Abtrennung von dunklen Zersetzungspunkten durch eine Säule (1,2 × 5 cm) von neutralem Aluminiumoxyd. Nach dem Nachwaschen mit Benzol dampfte man das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute 140 mg gelbbraunes Kristallisat. Gleichgewichtsdrehung: [α]_D¹⁹ = +96° ± 2° (c = 0,810; Chloroform).

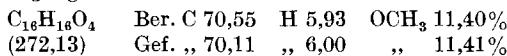
¹⁾ Helv. 33, 1768 (1950). Dort muss es richtig heißen: „mit 244 mg Phthalmonopersäure“ an Stelle von „mit 27,1 mg Phthalmonopersäure“.

²⁾ Helv. 33, 1768 (1950).

Dieses Gemisch wurde in Benzol-Petroläther 1:2 an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II; $1,5 \times 12$ cm) adsorbiert. Im Durchlauf fand man folgende Fraktionen auf:

Fraktionen	Lösungsmittel	cm^3	Smp.
1—3	Benzol-Petroläther 1:2	85	nach dem Umlösen aus Methanol: 173—174°
4	Benzol-Petroläther 1:2	25	145—167°
5	Benzol-Petroläther 1:2	25	145—167°
6	Benzol-Petroläther 1:2	25	145—163°
7—8	Benzol-Petroläther 1:2	60	—
9	Benzol-Petroläther 1:2	25	145—155°
10—11	Benzol-Petroläther 1:2	50	145—155°
13	Benzol-Petroläther 1:2	25	—
14	Benzol-Petroläther 1:2	25	165—170°
15	Benzol-Petroläther 1:2	25	169—171°
16	Benzol-Petroläther 1:2	25	168—171°
17	Benzol	150	171°

Die aus den Fraktionen 1—3 gewonnenen Kristalle erwiesen sich auf Grund der Mischprobe als identisch mit Eleutherin. Aus den vereinigten Fraktionen 14—17 (110 mg) erhielt man nach öfterem Umkristallisieren aus Methanol reines Alloeleutherin vom Smp. 177—178°. Im Gemisch mit Eleutherin und Isoeleutherin beobachtete man eine starke Schmelzpunktserniedrigung.



$[\alpha]_D^{19} = +45^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,075$; Chloroform). Rotorange Schwefelsäure-Farbreaktion.

Alloeleutherin erhielt man, in allerdings schlechterer Ausbeute, auch wie folgt: Man löste 97 mg Eleutherin bei 20° in 3 cm^3 konz. Schwefelsäure und goss diese Lösung nach 70 Minuten auf Eiswasser. Das ausgeschiedene Produkt wurde nach einiger Zeit abfiltriert. Smp. 148—167°. Die Substanz wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II; $1,2 \times 10$ cm) wie oben chromatographiert. Die letzten Fraktionen lieferten schliesslich 10 mg Alloeleutherin vom Schmelz- und Mischschmelzpunkt 175—176°; $[\alpha]_D^{18,5} = +46^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,53$; Chloroform). Eleutherin in Eisessiglösung, die auf 4 cm^3 4 Tropfen konz. Schwefelsäure enthielt, wurde selbst nach 24ständigem Stehen bei 20° nicht merklich umgelagert.

Umlagerung von Alloeleutherin: 20 mg reinstes Alloeleutherin liess man mit 4 cm^3 Phosphorsäure ($d = 1,7$) 16 Stunden bei 20° stehen. Aufgearbeitet wurde wie oben beschrieben. Die dunklen Harze entfernte man durch Filtration über Aluminiumoxyd. Gleichgewichtsdrehung: $[\alpha]_D^{19} = +97^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,846$; Chloroform). Nach dem Umlösen aus Methanol erhielt man Kristalle vom Smp. 155—170°, die ein $[\alpha]_D^{19} = +54^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,455$; Chloroform) zeigten und ein Gemenge von Eleutherin und Alloeleutherin darstellten.

Dihydro-alloeleutherin-monoacetat (X): 28 mg Alloeleutherin wurden in 1 cm^3 Pyridin und 1,5 cm^3 Essigsäureanhydrid gelöst und unter Kühlung mit 150 mg Zinkstaub versetzt. Nach 20minutigem Schütteln filtrierte man vom Zinkstaub ab, wusch mit Benzol nach und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Nach dem Versetzen mit Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherphase mit Natriumhydrogencarbonat- und Kaliumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand wurde bei 0,02 mm und 150—160° (Luftbadtemperatur) als gelbes Öl destilliert, das beim Anreiben mit Benzol kristallisierte. Smp. der farblosen Kristalle nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther und Alkohol.

Wasser 139—141°. Ausbeute 19 mg. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{18}H_{20}O_5$ (316,16) Ber. C 68,35 H 6,33% Gef. C 68,38 H 6,59%
 $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,46; Chloroform)

Dihydro-alloeleutherin-monomethyläther (VII): 125 mg Dihydro-eleutherin-monomethyläther hat man in 20 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) aufgeschlemmt und 15 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Ein erheblicher Teil der eingesetzten Substanz hatte sich nach dieser Zeit noch nicht gelöst. Nach Abtrennung des Ungelösten wurde unter wirksamer Kühlung mit Lauge neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat hat man das Lösungsmittel abgedampft, in wenig Benzol aufgenommen und durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd filtriert. Der Eindampfrückstand wog 66,2 mg und zeigte folgende Gleichgewichtsdrehung: $[\alpha]_D^{21} = +3^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 0,662; Chloroform). Die Substanz wurde in Benzol-Petroläther 1:4 an 5 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität I) adsorbiert. Im Durchlauf fand man Fraktionen zu je 5 cm³ auf. Die Fraktionen 2—3 enthielten unveränderten Dihydro-eleutherin-monomethyläther. Die Fraktionen 4—23 wurden vereinigt und nochmals an 5 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert.

Fraktionen	Lösungsmittel	cm ³
1—2	Benzol-Petroläther 1:3	10
3—5	Benzol-Petroläther 1:2	15
6—22	Benzol-Petroläther 1:2 und 1:1	110

Aus den Fraktionen 1—2 erhielt man aus Methanol Dihydro-eleutherin-monomethyläther vom Schmelz- und Mischschmelzpunkt 115—116°. Die Fraktionen 3—5 stellten ein Gemisch dar. Aus den vereinigten Fraktionen 6—22 gewannen wir nach dem öfteren Umlösen aus Methanol 15 mg farbloser Kristalle vom Smp. 119—120°.

$C_{17}H_{20}O_4$ Ber. C 70,80 H 7,00 2 OCH₃ 21,53%
(288,16) Gef. „ 70,98 „ 6,93 „ 21,61%
 $[\alpha]_D^{21} = -62^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,679; Chloroform)

Es handelt sich um Dihydro-alloeleutherin-monomethyläther (VII).

Die zunächst weinrote Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure geht in wenigen Minuten über Violett und Blau in Grün über.

Racemat aus Allo- und Isoeleutherin: Auf der Mikrowaage wurden gleiche Mengen (je 10 mg) von Allo- und Isoeleutherin eingewogen und gemeinsam aus Methanol und Methanol-Wasser umgelöst. Gelbe Würfel, die mit wenig Nadeln versetzt sind. Beim Erwärmen wandeln sich letztere bei ~138° ebenfalls in Würfel um, die dann bei 151—152° schmelzen. Die erstarrte Schmelze schmilzt bei 147—148°, wenn sich bei Abwesenheit von Impfkristallen in der Hitze Nadeln bilden (Konglomerat?), oder bei 145—146,5°, wenn in der Kälte Sphärolithenbildung eintritt.

Reduktion von Alloeleutherin nach Clemmensen (XIb). 60 mg Alloeleutherin, 1 g amalgamiertes Zink, 1,5 cm³ Toluol, 1,8 cm³ konz. Salzsäure und 0,7 cm³ Wasser hat man in Wasserstoffatmosphäre 24 Stunden auf 115—120° erhitzt. Nach 15 und nach 20 Stunden wurden noch je 1 cm³ konz. Salzsäure zugesetzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei den anderen, in dieser Reihe beschriebenen Clemmensen-Reduktionen vorgenommen. Nach der Destillation im Hochvakuum (0,01 mm und 140—150° Luftbadtemperatur) erhielt man ein gelbes Öl, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Alkohol farblose Kristalle vom Smp. 118—120° lieferte. Keine Schmelzpunkterniedrigung mit dem furanoiden Reduktionsprodukt aus Eleutherin; mit dem entsprechenden Reduktionsprodukt aus Isoeleutherin beobachtete man dagegen eine starke Schmelzpunktsdepression. Eine Wiederholung des Versuches gab dasselbe Resultat.

5. Allo-isoeleutherin (IV). Man löste 400 mg reines Isoeleutherin in 15 cm³ Phosphorsäure ($d = 1,7$) und hielt 15 Stunden bei 0°. Dann wurde auf Eiswasser gegossen, mit Kalilauge neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Den Äthereindampfrückstand hat man an 40 g neutralem Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert. Die Eluat-Fraktionen 1—7, 35 cm³, Benzol-Petroläther 1:2, enthielten Allo-isoeleutherin; die Eluat-Fraktionen 8—12, 25 cm³, Benzol-Petroläther 1:2; ein Gemisch.

Dann hat man die Säule mit Benzol-Äther 9:1 vollständig eluiert; diese, unverändertes Isoeleutherin enthaltende Lösung wurde eingedampft und nochmals mit 15 cm³ sirupöser Phosphorsäure bei 0° 15 Stunden stehengelassen und wie oben aufgearbeitet. Die ersten Fraktionen aus beiden Chromatogrammen hat man vereinigt (45 mg) und nochmals an 4 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Die Spaltenfraktionen lieferten schliesslich nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol 27 mg reines Allo-isoeleutherin vom Smp. 175°.

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,13) Ber. C 70,55 H 5,93% Gef. C 70,76 H 6,16%

$[\alpha]_D^{20} = -342^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,239$; Chloroform)

Allo-isoeleutherin gibt dieselben Farbreaktionen wie Eleutherin.

Liess man 100 mg Isoeleutherin mit 10 cm³ sirupöser Phosphorsäure ($d = 1,7$) 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen, so erhielt man nach chromatographischer Abtrennung der Harze 70 mg eines Isoeleutherin-Allo-isoeleutherin-Gemenges mit der Gleichgewichtsdrehung $[\alpha]_D^{19} = -98^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,623$; Chloroform). Durch Chromatographie konnten aus diesem Ansatz 4 mg Allo-isoeleutherin herausgearbeitet werden.

Racemat aus Eleutherin und Allo-isoeleutherin: Mit der Mikrowaage wurden gleiche Mengen beider Antipoden eingewogen und gemeinsam aus Alkohol umkristallisiert. Das Racemat schmolz bei 156°.

Reduktion von Dihydroeleutherin-monoacetat (VIII) nach Clemmensen: 110 mg des genannten Acetats hat man in Wasserstoffatmosphäre mit 1,2 g amalgamierter Zinkwolle, 1,5 cm³ Toluol, 1 cm³ Wasser und 3 cm³ konz. Salzsäure 21 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser schüttelte man mit Äther aus und destillierte den Abdampfrückstand bei 120—140° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm Druck. Nach dem dreimaligen Umlösen aus Methanol schmolz das furanoide Reduktionsprodukt bei 120—122°. Die Mischprobe mit XIb schmolz ohne Erniedrigung. Der Mischschmelzpunkt mit XIa lag bei 104—112°.

Behandlung des Oxychinons XIVa mit Phosphorsäure: 45 mg der Verbindung XIVa löste man in 2 cm³ eiskalter Phosphorsäure ($d = 1,7$). Die Lösung färbte sich sofort intensiv dunkelrot. Man hielt 18 Stunden bei 0°, versetzte mit Eiswasser, neutralisierte vorsichtig mit Lauge und extrahierte mit Äther. Man erhielt schliesslich 10 mg reines, unverändertes Ausgangsmaterial zurück. (Schmelz- und Mischschmelzpunkt; $[\alpha]_D^{19} = +11^\circ \pm 1,5^\circ$ [$c = 0,80$; Chloroform].) Racemisierung hat demnach nicht stattgefunden.

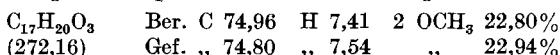
Reduktion des Oxychinons XIVa nach Clemmensen: 45 mg der Verbindung XIVa wurden 15 Stunden mit 1 g amalgamierter Zinkwolle, 1 cm³ Toluol, 1 cm³ Wasser und 2,5 cm³ konz. Salzsäure in Wasserstoffatmosphäre gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie früher beschrieben. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol erhielt man 22 mg farblose Kristalle vom Smp. 118—120°. Keine Schmelzpunktserniedrigung der Mischprobe mit XIb.

Methyläther XIX des furanoiden Reduktionsproduktes XIb: Man löste 110 mg XIb in 10 cm³ Aceton und 1 cm³ Dimethylsulfat. Zu der siedenden Lösung fügte man abwechselnd zehnmal je 0,3 cm³ Dimethylsulfat und 0,28 cm³ Kalilauge (10 g Kalilauge in 15 cm³ Lösung). Nach halbstündigem Sieden setzte man noch 0,5 cm³ Lauge zu und erhitzte eine weitere halbe Stunde. Nach dem Abkühlen brachte man auf alkalische Reaktion und ätherte aus. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde zunächst bei 11 mm vom leicht Flüchtigen abgetrennt und dann im Hochvakuum destilliert. Bei 120—140° (Luftbadtemperatur) destillierte ein Öl über, aus dem man aus Methanol 60 mg Kristalle vom

Smp. 70—85° erhielt. Diese stellten im wesentlichen unverändertes Ausgangsmaterial dar und wurden nochmals wie oben methyliert. Der gesuchte Methyläther fand sich in der Mutterlauge. Diese wurde mit der entsprechenden Fraktion des zweiten Ansatzes vereinigt (84 mg) und an 8 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Im Durchlauf fand man die folgenden Fraktionen auf:

Fraktionen	Lösungsmittel	cm³	Smp.
1	Benzol-Petroläther 1:5	8	Öl
2	Benzol-Petroläther 1:5	5	Kristalle: 90—110°
3	Benzol-Petroläther 1:5	3	Kristalle: 88—94°
4	Benzol-Petroläther 1:5	3	Kristalle: 94—97°
5	Benzol-Petroläther 1:5	3	Kristalle: 97—98°
6—10	Benzol-Petroläther 1:5	15	Kristalle: 96—98°
11—12	Benzol-Petroläther 1:3	10	Spuren Kristalle
13	Benzol-Petroläther 1:3	15	nil
14—15	Äther und Benzol	40	wenig gelbes Öl

Die Fraktionen 3—10 wurden vereinigt und aus tiefstiedendem Petroläther und Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 96—98°. Ausbeute 23 mg XIX.



Grüne Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure. 5—10 γ Substanz lassen sich damit noch deutlich nachweisen.

Clemmensen-Reduktion von Dihydro-eleutherin-dimethyläther (XVII): 285 mg der im Titel genannten Substanz wurden in üblicher Weise 20 Stunden mit 3 g amalgamierter Zinkwolle, 3 cm³ Toluol, 3 cm³ Wasser und 7,5 cm³ konz. Salzsäure umgesetzt. Das schliesslich erhaltenen ölige Reduktionsprodukt wurde in Benzol-Petroläther 1:1 gelöst und an 16 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 100° getrocknet) adsorbiert. Von jeder Fraktion des Durchlaufes wurde eine Probe mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure verrieben und die aufgetretene Farbreaktion beobachtet. Man beobachtete nur Gelbfärbung; nach einigen Minuten trat Dunkelfärbung ein.

Fraktionen	Lösungsmittel	cm³	Aussehen	Farbreaktion
1	Benzol-Petroläther 1:1	5	Spur Öl	gelb
2—3	Benzol-Petroläther 1:1	10	Öl	gelb
4—27	Benzol-Petroläther 1:1	90	Öl	gelb
28—32	Benzol	50	Öl	gelb
33—35	Benzol-Äther 10:1	30	Öl	gelb
36—38	Benzol-Äther 10:1	30	Spuren Öl	gelb
39—40	Äther	40	Spuren Öl	—

Die Fraktionen 4—10 wurden vereinigt und bei 0,001 mm bei 140° (Luftbadtemperatur) als gelbliches Öl destilliert. (80 mg) $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,809$; Chloroform). Es handelt sich um unveränderten Dihydro-eleutherin-dimethyläther XVII ($[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$). Die Fraktionen 24—34 destillierten bei 0,02 mm und 130—140° (Luftbadtemperatur) als gelbliches Öl. 68 mg $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,680$; Chloroform). Gef. aktiv. H = 0,077%. Nach längerem Stehen kristallisierte diese Fraktion teilweise. Die Kristalle schmolzen nach

zweimaligem Umlösen aus tiefstiedendem Petroläther bei 87—89°. Es handelt sich um Dihydro-allo-eleutherin dimethyläther XVIII.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 71,48	H 7,34	3 OCH ₃	30,80%
(302,18)	Gef. „	71,06	„	29,75%
$[\alpha]_D^{19} = +31^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,999; Chloroform)				

Gelbe Schwefelsäure-Farbreaktion.

Zusammenfassung.

1. Aus den Knollen von Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb. wurde ein neues Naphtochinon, das Isoeleutherin (II) isoliert.

2. Eleutherin (I) liess sich mit Phosphorsäure partiell zum Allo-eleutherin (III) racemisieren, welches den Antipoden von Isoeleutherin (II) darstellt. Letzteres gab mit Phosphorsäure Allo-isoeleutherin (IV), den Antipoden von Eleutherin (I). Die beiden Racemate wurden beschrieben.

3. Es wurde gezeigt, dass sich Eleutherin (I) und Alloeleutherin (II) durch verschiedene Konfiguration am Asymmetriezentrum 9 unterscheiden. Die konfigurativen Beziehungen der 4 Eleutherine-Chinone sind damit festgelegt.

4. Die sterische Verwandtschaft der Abbauprodukte XIa, b und XIVa, b zum optisch aktiven C-Atom 11 im Eleutherin wurde bestimmt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

65. Komplexone XVIII. Die Eisen(II)- und Eisen(III)-komplexe der Äthylendiamin-tetraessigsäure und ihr Redoxgleichgewicht

von G. Schwarzenbach und J. Heller.

(30. I. 51.)

Ferrosalze haben im Gemisch mit Komplexon III $\{\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}\}$ (H_4Y = Äthylendiamin-tetraessigsäure) in schwach saurer Lösung auffallend stark reduzierende Eigenschaften, so dass man solche Gemische für mannigfache Reaktionen der analytischen und präparativen Chemie verwenden können. Diese Beobachtung war der eine Grund, der uns veranlasste, das betreffende Redoxgleichgewicht zu untersuchen.

Der andere Grund war der Wunsch, über die Bildungskonstante des Eisen(III)-Y-komplexes Aufschluss zu erhalten. In den Artikeln V¹) und XII²) haben wir über quantitative Messungen an den Erd-

¹⁾ Schwarzenbach & Ackermann, Helv. **30**, 1798 (1947).

²⁾ Schwarzenbach & Ackermann, Helv. **31**, 1029 (1948).