

steinsche Methode also nicht zutreffend. Vielleicht hängt damit die Beobachtung von Schwab zusammen, daß gewisse Anomalien im Anfangs- und Endstadium der Zersetzung flüssigen Formamids auftreten.

Ionenreaktionen.

Die Kinetik der HCN-Bildung ist noch unerklärt, da — im Gegensatz zum obigen Schema — jede HCN und H₂O nach Gl. (4) liefernde Kettenreaktion die Beteiligung von OH-Radikalen voraussetzt. Ein hetero-elektronischer Zerfall ist zwar beim normalen Formamid ausgeschlossen, wäre aber mit der isomeren Form HO·CH:NH möglich. Die drei Summen der Bindungsenergien $D_X + D_Y \sim 119, 129$ und 133 für H...CO...NH₂, H...HNCO...H bzw. HO...CH:N...H deuten aber auf erhebliche Schwierigkeiten infolge hoher Aktivierungsenergie.

Bei der HCN-Bildung, ebenso wie bei einigen anderen die Zersetzung des flüssigen Formamids begleitenden Nebenreaktionen könnten Ionen nicht nur in Lösung, sondern auf der Katalysatoroberfläche eine wesentliche Rolle spielen. Nach dieser Ansicht müßte sich dann das isomere Formamid katalytisch durch einen Austauschmechanismus dehydratisieren lassen von der Art, wie ihn Wicke⁵ für Alkohole vorgeschlagen hat. Anderseits kann die Anwesenheit von HCN oder CN⁻ durch Blockierung der Electron-Transfer-Reaktionen⁶ den Katalysator vergiften. Dies mag schließlich das Fehlen eines ausgeprägten katalytischen Effektes auf die beiden erstgenannten Arten des Formamidzerfalls erklären, besonders da die Formamidsynthese aus NH₃ und CO unter Druck bei mäßigen Temperaturen, also bei Abwesenheit von HCN, sich katalysieren läßt.

Zur Konstitution der Aristolochiasäuren.

(Pflanzliche Naturstoffe mit einer Nitrogruppe.)

(Kurze Mitteilung.)

Von

M. Pailer, L. Belohlav und E. Simonitsch.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. Juli 1955.)

Die Aristolochia clematitis L. (Osterluzei) ist eine hauptsächlich im Mittelmeergebiet, aber auch in Österreich und anderen nördlicheren Ländern gelegentlich vorkommende Pflanze, die schon von alters her

⁵ E. Wicke, Z. Elektrochem. 53, 279 (1949).

⁶ E. Abel, Mh. Chem. 84, 527 (1953).

immer wieder medizinisch verwendet wurde. Ihre Inhaltsstoffe erregten, ebenso wie die verschiedener anderer Vertreter aus der Familie Aristolochiaceae, Interesse, so daß es derzeit bereits eine größere Anzahl von Arbeiten gibt, die sich mit der Isolierung, Charakterisierung und Konstitutionsermittlung der verschiedenen Verbindungen beschäftigen. Ein wesentlicher Naturstoff, der aus verschiedenen Aristolochiaarten isoliert wurde, ist die sogenannte „Aristolochiasäure“, eine gelbe, bitter schmeckende Verbindung mit saurem Charakter. Die letzten Untersuchungen, die die Konstitutionsermittlung dieser Substanz zum Ziele hatten, wurden von *H. Rosenmund* und *T. Reichstein*¹ durchgeführt, die in ihrer Veröffentlichung auch eine ausführliche Übersicht der bisherigen Literatur geben. Wegen der nötigen Kürze dieser vorläufigen Mitteilung können wir die einzelnen bisherigen Arbeiten nicht näher zitieren und diskutieren und verweisen auf die vorher erwähnte Literaturzusammenstellung.

Wir haben aus den Rhizomen von *Aristolochia clematitis* L., die wir in den Donauauen um Wien gesammelt haben, durch Extraktion die Aristolochiasäure isoliert² und rein dargestellt. Daneben haben wir noch eine zweite, ähnliche Verbindung abgetrennt, die wir am Ende dieser Arbeit noch näher besprechen wollen. Die bisher beschriebenen „Aristolochiasäuren“ der verschiedenen Bearbeiter scheinen nach unseren Untersuchungen keine einheitlichen Verbindungen gewesen zu sein. Die Analyse unserer reinen Aristolochiasäure lieferte Werte, die der bisher wahrscheinlichsten Bruttoformel $C_{17}H_{11}O_7N$ entsprechen. Die Verbindung zeigte je nach der Anheizzeit verschiedene Zersetzungspunkte (287 bis 292°), gab einen Methylester $C_{18}H_{13}O_7N$ (Schmp. 285°) und ließ sich mit Kupferpulver in Chinolin zu einer Verbindung $C_{16}H_{11}O_5N$ (Schmp. 216°) decarboxylieren. Über die Funktionen der restlichen fünf Sauerstoffe im Molekül war bisher nichts bekannt. Es wurde nur berichtet, daß die Aristolochiasäure keine Methoxyl- und keine Methylenedioxygruppe enthält. Die Verbindung gab bei der üblichen Methoxylbestimmung nur geringe Mengen CH_3J , welche ungefähr 1,5% Methoxyl entsprachen (ber. für 1 OCH_3 9,06). Man erklärte dieses Ergebnis mit einer leicht abspaltbaren N-Methylgruppe, für die man dann bei der Methyliimidbestimmung auch wirklich 1 Mol CH_3J feststellen konnte. Durch geringe Modifizierung der Methoxylbestimmungsmethode, wobei auf die schlechte Löslichkeit der Verbindung besonders Bedacht genommen wurde, konnten wir bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen eindeutig ein Methoxyl feststellen (Aristolochiasäure: ber. für 1 OCH_3 9,09,

¹ *H. Rosenmund* und *T. Reichstein*, Pharmaceut. Acta Helv. 18, 243 (1943).

² Angaben über Extraktion, Isolierung u. dgl. finden sich bei *W. Reitschneider*, Dissertation Univ. Wien (1953).

gef. 9,06, 9,01; Aristolochiasäuremethylester: ber. für 2OCH_3 17,46, gef. 17,75). Durch unsere Bestimmungen und dadurch, daß wir bei einer später noch zu besprechenden N-freien Abbauverbindung die OCH_3 -Gruppe immer noch nachweisen konnten, ist das Vorhandensein dieser Gruppe und die Abwesenheit eines N-Methyls bewiesen.

Bei der Zinkstaubdestillation der Aristolochiasäure erhielten wir Phenanthren (Schmp., Mischprobe, UV-Spektren). Wenn wir in Einklang mit weiteren Abbaugrößen (siehe weiter unten) annehmen, daß dieses Gerüst im Naturstoff bereits vorgebildet war und nicht erst bei der Reaktion durch Ringschluß gebildet wird, ergibt sich folgende vorläufige Struktur (I).

Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 nach Adams bzw. mit Pd-Tierkohle und Wasserstoff in Eisessig nimmt die Aristolochiasäure 3 Mole Wasserstoff auf und geht unter Austritt von 3 Molen Wasser in eine Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ über. Diese hatte Schmp. 317 bis 319° und zeigte weder basische noch saure Eigenschaften (kein aktiver Wasserstoff nach Zerevitinoff).

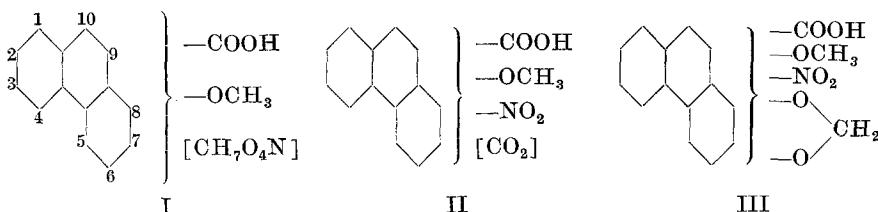
Den Aristolochiasäuremethylester haben wir unter denselben Bedingungen ebenfalls hydriert, den gleichen Wasserstoffverbrauch (3 Mole) beobachtet und schließlich eine Verbindung isoliert, die sich mit der Substanz vom Schmp. 317 bis 319°, welche wir bei der Hydrierung der Säure erhalten hatten, identisch erwies. Wenn wir annehmen, daß unter den Bedingungen der Hydrierung keine Verseifung des Esters eintreten kann, bleibt nur der Schluß, daß zuerst an eine oder mehrere Gruppen 3 Mole Wasserstoff angelagert werden, dann 2 Mole Wasser austreten und die so entstandene neue Gruppierung mit der Estergruppe unter Abspaltung von CH_3OH reagiert.

Bei der Hydrierung der decarboxylierten Säure beobachteten wir ebenfalls die Aufnahme von 3 Molen Wasserstoff und erhielten unter Austritt von 2 Molen Wasser eine sehr empfindliche Substanz $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$, Schmp. 172 bis 173°. Diese Verbindung zeigte eindeutig basische Eigenschaften (Chlorhydrat, Pikrat) und lieferte ein Acetyl derivat, das wir auch bei der direkten reduktiven Acetylierung der decarboxylierten Säure erhielten. Die ursprüngliche Base gab unter den Bedingungen der Diazotierung und anschließender Verkochung eine N-freie, intensiv rote Substanz, die auch bei vorsichtiger Oxydation erhalten wurde.

Die verschiedenen Befunde lassen sich nur mit der Annahme einer NO_2 -Gruppe in der Aristolochiasäure in Übereinstimmung bringen, die bei der Reduktion mit der Carboxyl- bzw. Estergruppe sofort das Lactam der entsprechenden Aminosäure liefert. In den UR-Spektren fanden sich nun tatsächlich die für die NO_2 -Gruppe charakteristischen Banden stark ausgebildet. Die Base zeigte die NH_2 -Banden und ihr Acetyl-derivat die $-\text{CO} \cdot \text{NH}-$ -Banden. Die decarboxylierte Säure und das

daraus hergestellte Amin haben keine CO-Banden, wohl aber das erwähnte rote Oxydationsprodukt der Base. Es dürfte sich um ein Chinon handeln. Die nähere Untersuchung dieser Substanz wurde vorläufig zurückgestellt.

Die bisherigen Befunde erlauben die Aufstellung der teilweisen Strukturformel (II), wenn wir alle C-Atome des Phenanthrengerüstes mit den bisher identifizierten Gruppen und den restlichen Wasserstoffen besetzen. Es verbleiben also noch ein C und zwei O, wobei das C-Atom nicht direkt am Phenanthrengerüst sitzen kann (Zn-Staubdestillation, UR-Spektren und so weiter). Obwohl die Anwesenheit einer Methylendioxygruppe von anderen Autoren bestritten wurde, ergab sich aus unseren Überlegungen zwangsläufig nur mehr diese Möglichkeit. Wir haben daher



nach einer eindeutigen Methode gesucht, die bei gefärbten Substanzen bzw. bei Phenanthrenderivaten den Nachweis einer Methylendioxygruppe gestattet. (Die Aristolochiasäure gibt mit Schwefelsäure allein bereits Grünfärbung; dies entspricht der Nachweisreaktion von Phenanthren mit Schwefelsäure und Formaldehyd, wobei ebenfalls Grünfärbung auftritt.) Nach der Methode von *T. Pavolini* und *A. Malatesta*³ ließ sich durch Erhitzen der Aristolochiasäure (u. d. decarb. A.-Säure) mit H_3PO_4 Formaldehyd abspalten und im Destillat nachweisen. Dieses Ergebnis fanden wir dadurch bestätigt, daß sich auch bei einer ungefärbten Abbauverbindung, die das Phenanthrengerüst nicht mehr enthält, die Methylendioxygruppe mit der klassischen Farbreaktion eindeutig feststellen ließ.

Demnach sind die funktionellen Gruppen bestimmt und es ergibt sich für die Aristolochiasäure die Formel (III).

Zur eindeutigen Festlegung des Sitzes der verschiedenen Gruppen am Phenanthrengerüst haben wir die decarboxyierte Säure zu einer entsprechenden Diphensäure abgebaut. Bei der Oxydation in Tetrahydrofuran mit H_2O_2 wurde in guter Ausbeute eine N-freie Dicarbonsäure erhalten, welche noch die Methoxyl-, Methylendioxygruppe und alle C-Atome des Ausgangsmaterials enthält. Dieses Ergebnis ist nur verständlich, wenn die NO_2 -Gruppe am C_9 oder C_{10} sitzt. Aus $CHCl_3 - CH_3OH$ umgelöst und sublimiert, hatte diese Abbausäure ($C_{16}H_{12}O_7$) Schmp. 246° [Dimethylester, weiße Kristalle $C_{18}H_{16}O_7$ (3 OCH_3), Schmp. 115°].

³ *T. Pavolini* und *A. Malatesta*, Ann. chim. appl. **37**, 495 (1947).

Bei Behandlung der Abbausäure vom Schmp. 246° mit AlBr₃ in siedendem Benzol konnten wir ebenso wie beim Erhitzen mit HCl im Einschlußrohr ein von Methoxyl- und Methylendioxygruppen freies Produkt erhalten. Sublimiert und aus CH₃OH—H₂O umgelöst, Schmp. 204°. Die Analysen und das chemische Verhalten sprechen für ein Dioxy-lacton der Formel C₁₃H₈O₄. Mit der näheren Charakterisierung dieser Substanz sind wir derzeit noch beschäftigt.

Wie bereits anfangs erwähnt wurde, haben wir aus der leichter löslichen Fraktion bei der Reindarstellung der Aristolochiasäure eine zweite, ähnlich gebaute Säure isoliert und charakterisiert. Da die Verbindung bei sonst ganz ähnlichem Verhalten wie die Aristolochiasäure keine Methoxylgruppe enthält, schlagen wir für sie die Bezeichnung Noraristolochiasäure vor. Sie hat die Bruttozusammensetzung C₁₆H₉O₆N (Schmp. 269°) und ließ sich unter ähnlichen Bedingungen wie die Aristolochiasäure decarboxylieren und hydrieren. Die UR-Spektren haben wieder die für die NO₂-Gruppe charakteristischen Banden. Die UV-Spektren zeigen bei ganz gleichem Kurvenhabitus eine hypsochrome Verschiebung, was durch den Wegfall einer auxochromen Gruppe (OCH₃) ohne weiteres erklärbar ist. Die Noraristolochiasäure enthält ebenso wie ihr N-freies Abbauprodukt eine Methylendioxygruppe. Wir haben von der Noraristolochiasäure folgende Derivate bzw. Abbauverbindungen hergestellt: Methylester (Schmp. 253°), decarboxyierte Verbindung, hydrierte Säure und hydrierter Ester (identisch), reduktiv-acetylierte Säure, Amin und Abbausäure (wahrscheinlich Diphensäurederivat). Trotz stimmender Analysen glauben wir, daß unsere Noraristolochiasäure noch nicht in vollkommen reiner Form vorliegt.

Erratum

In der Arbeit *R. Riemschneider und C. Weygand, Mh. Chem. 86, 201 (1955)*, soll es auf S. 208, 5. Zeile von unten, und S. 209, 1. Zeile von oben, richtig heißen: *Bei 108° 7 g III, bei 148° 5 g 1,2-Diacetyl-benzol, wenn das Reaktionsprodukt von 2 III-Oxydationen destilliert wurde.*