

135. Fritz v. Wessely und Trude Lauterbach: Über Chinonfarbstoffe aus der Reihe eines Phenanthrofurans, III. Mitteil.: Über die Konstitution des Tanshinons II*).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 2. Juli 1942.)

In der Wurzel von *Salvia miltiorrhizae* (chinesisch als Tanshen bezeichnet) finden sich nach Untersuchungen japanischer Autoren¹⁾ drei Chinonfarbstoffe. Das sogenannte Tanshinon I wurde von dem einen von uns in Gemeinschaft mit S. Wang²⁾ und A. Bauer³⁾ näher untersucht und seine Konstitution fast völlig aufgeklärt. Über das Tanshinon II ist bisher nur sehr wenig bekannt. Die Japaner stellten die Bruttoformel $C_{19}H_{18}O_3$ auf und schlossen auf die Konstitution eines Orthochinons auf Grund der Reaktion mit *o*-Phenylendiamin, bei der ein Chinoxalin-Derivat $C_{25}H_{22}ON_2$ entsteht.

Bei der Aufarbeitung der uns zur Verfügung stehenden Droge konnte nur Tanshinon I und II aufgefunden werden, nicht aber das ebenfalls von den japanischen Forschern beschriebene Tanshinon III. Es stellte sich außerdem heraus, daß der relative Gehalt an den beiden erstgenannten Chinonfarbstoffen bei verschiedenen Drogen stark wechseln kann. Bei einer Lieferung fanden wir in überwiegender Menge nur Tanshinon II. Die Gründe dafür können darin liegen, daß wir botanisch nicht vollständig identisches Ausgangsmaterial erhalten hatten oder daß der Gehalt von der Jahreszeit, in der es gesammelt wurde, oder von den Aufbewahrungsbedingungen abhängig ist.

Diese Mitteilung beschäftigt sich mit unseren bisherigen Untersuchungen über die Konstitution des Tanshinons II, die wegen Materialmangels noch nicht zum Abschluß gebracht werden konnten.

Der Farbstoff ist hellrot, während das Tanshinon I braunrote Krystalle darstellt. Die Reinigung wird im Versuchsteil näher beschrieben. Die Abtrennung von sonst schwer zu entfernenden geringen Mengen an Tanshinon I gelingt durch chromatographische Adsorption; das Tanshinon II, für das wir die Bruttoformel $C_{19}H_{18}O_3$ bestätigen können, zeigt geringere Affinität zu Adsorbentien.

Auch die Auffassung des Farbstoffes als *o*-Chinon ist richtig. Das Chinoxalin-Derivat, das durch Einwirkung von *o*-Phenylendiamin entsteht, schmilzt bei 206°. Der Chinonnatur entsprechend haben wir auch andere farblose Derivate des Leukotanshinons II dargestellt. Der Dimethyläther der Leukoverbindung schmilzt bei 92° und liefert ein krystallisiertes Pikrat. Zu seiner Gewinnung hydrierten wir das Tanshinon II in absolutem Alkohol mit Palladium-Mohr als Katalysator. 1 Mol. Wasserstoff wird unter Entfärbung rasch aufgenommen, dann bleibt die Aufnahme praktisch stehen. Die so

*) Die Vorarbeiten hierzu sind in der Dissertat. von S. Wang, Wien 1939, enthalten. II, Mitteil.: B. 75, 617 [1942].

1) M. Nakao u. T. Fukushima, Journ. pharmac. Soc. Japan 54, 154 [1934] (C. 1935 I, 580).

2) F. v. Wessely u. S. Wang, B. 73, 19 [1940].

3) F. v. Wessely u. A. Bauer, B. 75, 617 [1942].

gebildete Leukoverbindung ist weniger leicht oxydabel als das entsprechende Derivat des Tanshinons I. Sie wurde nicht isoliert, sondern sofort mit Dimethylsulfat methyliert. Die Prüfung des Leukotanshinon-dimethyläthers auf optische Aktivität fiel für die D-Linie des Natriums negativ aus. Das durch reduzierende Acetylierung erhältliche Diacetylprodukt des Leukotanshinons II schmilzt bei 176°.

Das dritte Sauerstoffatom ist allem Anschein nach in einem Heteroring gebunden, denn das Tanshinon II reagiert weder mit Zerewitinoff'schem Reagens, noch mit einem solchen auf Carbonylgruppen. Auch die Alkoxygruppen-Bestimmung verläuft negativ.

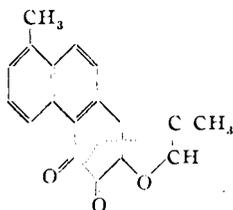
Die Frage nach dem Vorliegen von aliphatischen Doppelbindungen suchten wir durch Hydrierung zu klären. Mit wenig Pd-Mohr in Alkohol bleibt die Wasserstoffaufnahme nach einem Mol. scharf stehen. In Eisessig mit viel Pd-Mohr nimmt aber das Tanshinon II ziemlich rasch 5 Mol. Wasserstoff auf. Auffälligerweise verbraucht der Leukotanshinon-dimethyläther ebenfalls 5 Mol. H₂. Wir haben uns mit der Aufklärung dieser Hydrierungsprodukte noch nicht näher beschäftigen können. Eine Alkoxy-Bestimmung an dem Hydrierungsprodukt des Dimethyläthers des Leukotanshinons II zeigt aber, daß in ihm Verlust von Alkoxy eingetreten ist. Allem Anschein nach handelt es sich bei dieser Hydrierung also nicht allein um die einfache Absättigung von Doppelbindungen. Auf Grund des Hydrierungsergebnisses, das wir in alkoholischer Lösung mit Palladium-Mohr erhielten, halten wir das Vorliegen von aliphatischen Doppelbindungen in dem Molekül des Tanshinons II für ausgeschlossen. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung kommen wir auch auf Grund der später (S. 961) erwähnten Hydrierung des Abbauproduktes C₁₄H₁₄O₃, das wir bei der Chromsäureoxydation gewonnen haben.

Weiteren Einblick in die Konstitution des Tanshinons II lieferte der oxydative Abbau. Bei der ganz energischen Oxydation mit Salpetersäure im Rohr bei 150° wurde in ausgezeichneter Ausbeute Mellophansäure erhalten. Dieses Ergebnis beweist das Vorliegen eines an den Stellen 1, 2, 3, 4 durch kohlenstoffhaltige Reste substituierten Benzolringes. Die Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton führte in geringer Ausbeute zu einem nicht leicht trennbaren Gemisch verschiedener Säuren. Von einer weiteren Verfolgung dieser Abbaumethode mußten wir wegen Materialmangels absehen.

Einheitlicher verlief der Abbau mit Chromsäure. Bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth entstand aus Tanshinon II 1 Mol. Essigsäure. Unter milderer Bedingungen erhielten wir eine Verbindung der Formel C₁₄H₁₄O₃, die sich als Anhydrid einer *o*-Dicarbonsäure erwies; ihre Schmelze mit Resorcin und Zinkchlorid ergibt eine intensive Fluorescein-Reaktion.

Bei dieser Oxydation sind also 5 Kohlenstoffe und 4 Wasserstoffe des Tanshinons II verlorengegangen. Das Ergebnis stimmt mit dem analogen Befund beim Tanshinon I C₁₈H₁₂O₃ überein, das bei der unter gleichen Bedingungen vorgenommenen Chromsäureoxydation ebenfalls unter Verlust von 5 Kohlenstoffen und 4 Wasserstoffen ein Dicarbonsäureanhydrid der Formel C₁₃H₈O₃ (1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5,6)-anhydrid) liefert. Dem Tanshinon I kommt nach Ergebnissen der II. Mitteil. von F. v. Wessely

und A. Bauer³⁾ die Formel eines Phenanthrofurans zu. Wir schreiben hier nur eine der vier noch möglichen Formeln auf, um den bei der Chromsäureoxydation eintretenden Reaktionsverlauf zu verdeutlichen. Durch diese Behandlung tritt die Bildung der 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5.6) durch Sprengung an der eingezeichneten Linie unter Zerstörung des Furan-kerns ein.

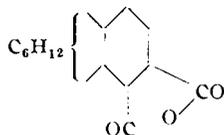


Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß auch der bei der Chromsäureoxydation des Tanshinons II abgespaltene Rest mit 5 Kohlenstoffen einer ähnlichen Struktur entstammt. Darauf deutet auch der analoge Verlauf der an einer sehr geringen Substanzmenge des Leukotanshinon-dimethyläthers II durchgeführten Ozonisation hin. Wir hofften durch diese Reaktion, ähnlich wie es bei dem Tanshinon I gelungen ist, den Furanring bestätigen zu können und Auskunft über die Stellung der CH_3 -Gruppe zu erhalten. Leider zeigten die Fraktionen, in denen sich das erwartete Abbauprodukt hätte finden lassen müssen, keine Krystallisationsneigung, und es gelang uns deshalb nicht, ein einheitliches Reaktionsprodukt zu fassen. Hingegen fanden wir unter den Säuren, die bei der Ozonisation gebildet wurden, die Abbauverbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$, genau so, wie bei der Ozonisation des Dimethyläthers vom Leukotanshinon I die 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5.6) gefunden worden war. Die Annahme, daß auch im Tanshinon II ein methylsubstituierter Furanring vorliege, wird auch noch durch das unten erwähnte Ergebnis der Essigsäure-Bestimmung nach Kuhn-Roth an dem Produkt der Chromsäureoxydation des Tanshinons II gestützt.

Vergleicht man die Bruttoformeln der beiden Tanshinone, so unterscheidet sich II von I durch einen Mehrgehalt von 1 Kohlenstoff und 6 Wasserstoffen. Der gleiche Unterschied findet sich auch noch bei den beiden Chromsäure-Oxydationsprodukten: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3$ aus Tanshinon I und $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ aus Tanshinon II. Es scheint also der Konstitutionsunterschied zwischen dem Tanshinon I und II vor allem in dem bei der Chromsäureoxydation intakt gebliebenen Molekülrest zu liegen. Deshalb war die Konstitutionsaufklärung des Dicarbonsäureanhydrids $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ sehr wesentlich.

Die Chromsäureoxydation dieses Stoffes nach Kuhn-Roth ergab nur $\frac{1}{3}$ Mol. Essigsäure. Es stammt also das eine beim Tanshinon II bei der analogen Reaktion gefundene Molekül Essigsäure aus einer seitenständigen CH_3 -Gruppe, die in dem bei der Chromsäureoxydation abgespaltenen Molekülteil enthalten sein muß. Dieser Befund stimmt mit der oben geäußerten Arbeitshypothese, daß auch im Tanshinon II ein durch eine Methylgruppe substituierter Furanring enthalten sein muß, überein.

Das Abbauprodukt $C_{14}H_{14}O_3$ lieferte bei der Oxydation mit Salpetersäure in ausgezeichneter Ausbeute Mellophansäure, Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4). Betrachtet man die Bildung dieser Säure aus dem Abbauprodukt $C_{14}H_{14}O_3$, so müssen von den vier Carboxylgruppen der Mellophansäure zwei den beiden Carboxylgruppen der Verbindung $C_{14}H_{14}O_3$ entsprechen. Die zwei anderen werden durch Oxydation anderer kohlenstoffhaltiger Reste gebildet, die benachbart zu den beiden Carboxylgruppen stehen müssen. Wir können also die Formel $C_{14}H_{14}O_3$ auflösen in



Mit Palladium-Mohr in Eisessig werden von der Verbindung $C_{14}H_{14}O_3$ 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt ist aber nicht einheitlich; aus dem entstandenen Stoffgemisch ließ sich eine Reinsubstanz vom Schmp. 235° und der Bruttoformel $C_{14}H_{18}O_2$ isolieren. Diese Verbindung ist eine Monocarbonsäure. Da in ihr noch alle Kohlenstoffe der Verbindung $C_{14}H_{14}O_3$ enthalten sind, muß also bei der Hydrierung eine der beiden Carbonylgruppen des Säureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$ zur Methylgruppe reduziert worden sein. Für diesen Vorgang berechnet sich ein Verbrauch von 3 Mol. Wasserstoff. Wir haben die Konstitution des Hydrierungsproduktes $C_{14}H_{18}O_2$ noch nicht näher untersuchen können; sie kann aber in späteren Stadien zur Konstitutions-Bestimmung von Wert sein. Da auch mit Platinoxid in Eisessig nur 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen werden, muß der Schluß gezogen werden, daß in der Abbauverbindung $C_{14}H_{14}O_3$ keine aliphatischen Doppelbindungen enthalten sind. Denn es wäre nicht einzusehen, daß wohl Reduktion einer Carbonylgruppe, nicht aber die Absättigung einer aliphatischen Doppelbindung eintritt.

Die Abbauverbindung $C_{14}H_{14}O_3$ müßte nach den angeführten Ergebnissen mit großer Wahrscheinlichkeit als ein Dicarbonsäureanhydrid eines alkylsubstituierten Tetralins oder Indans aufgefaßt werden. Die Art und Stellung der Alkyl-Seitenketten ist bestimmten Beschränkungen unterworfen:

- 1) bei einer Tetralinverbindung können a) eine Äthylgruppe oder b) 2 Methylreste,
- 2) bei einem Indan-Derivat können a) ein *n*- oder *iso*-Propylrest, b) eine Äthyl- und eine Methylgruppe, c) 3 Methylreste als Substituenten vorliegen.

Nun haben wir für den Dimethyläther des Leukotanshinons II und für die Abbauverbindung $C_{14}H_{14}O_3$ optische Inaktivität nachgewiesen. Diese Tatsache schließt, wenn man nicht die Annahme macht, daß es sich beim Tanshinon II um die Racemverbindung handelt, das Vorliegen eines asymmetrischen C-Atoms bei beiden Verbindungen aus. Für das Dicarbonsäureanhydrid fallen damit von den obigen Möglichkeiten weg: 1a, 2a und 2b.

Auch beim Fall 1b sind nur solche, bei welchen die beiden CH_3 -Reste an dem gleichen C-Atom gebunden sind, in Betracht zu ziehen.

Gegen das Vorliegen eines Tetralin- oder Indan-Derivates schienen zuerst Beobachtungen zu sprechen, die wir bei dem Versuch machten, den Kohlenwasserstoff, der dem Dicarbonsäureanhydrid $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ zugrunde liegt, zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde das Natriumsalz der entsprechenden Säure thermisch zersetzt. Der Versuch konnte nur mit einer geringen Substanzmenge angesetzt werden und ergab ein nach Methylnaphthalin riechendes Öl, das bei 12 Torr und $100\text{--}105^\circ$ Badtemperatur überging. Mit Pikrinsäure lieferte es ein schön krystallisiertes Pikrat, dessen Schmelzpunkt, der aber nicht scharf war, ebenso wie die Analyse auf 1-Methylnaphthalin hinwies. Materialmangel hinderte uns an der Gewinnung eines sicher einheitlichen Stoffes, so daß wir diesem Befund keine Beweiskraft zuerkennen können. Die Tatsache aber, daß bei der Brenzreaktion ein Kohlenwasserstoff entsteht, der ein Pikrat liefert, war bemerkenswert, denn so weit uns bekannt ist, liefern Tetralin- und Indan-Derivate in alkoholischer Lösung keine Pikrate. Wir hielten es nicht für ausgeschlossen, daß bei der Brenzreaktion sekundäre Dehydrierungsreaktionen unter Abspaltung von Methylgruppen eintreten, die zur Entstehung eines Kohlenwasserstoffes, der zur Pikratbildung befähigt ist, führen. Entsprechende Kontrollversuche am Tetralin und 1.1-Dimethyltetralin bestätigten die Richtigkeit dieser Annahme. Wurden die genannten Kohlenwasserstoffe bei schwacher Rotglut über eine Schicht von Natriumcarbonat geleitet, so trat in beträchtlichem Ausmaß Dehydrierung ein. Hingegen ist uns die Dehydrierung der Abbauverbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ selbst nicht gelungen. Weder unter milden Bedingungen — Kochen der alkalischen Lösung mit Kaliumferricyanid — noch weitaus energischeren mit Pd-Mohr bei 230° trat Dehydrierung ein. Mit Selen erhitzt, trat wohl eine Veränderung der Substanz ein, doch konnten wir wegen der geringen eingesetzten Menge kein einheitliches Reaktionsprodukt isolieren. Die Versuche zeigen jedenfalls, daß eine Dehydrierung nicht leicht eintritt.

Wir haben weiterhin versucht, durch eine mildere Oxydation des Abbausäureanhydrides $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Einblick in seine Konstitution zu erhalten. Vor allem hofften wir über den Teil des Moleküls, der hydriert ist und die Alkylgruppen trägt, etwas zu erfahren.

Die Verbindung wurde in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. In der Hitze werden rasch 12 Sauerstoffatome verbraucht. Dann bleibt die Oxydation praktisch stehen. Die sauren Produkte, unter denen sich keine Oxalsäure findet, wurden mit Diazomethan in den Methylester verwandelt und aus dem erhaltenen Rohestergemisch durch Destillation und Krystallisation eine einheitliche Verbindung der Bruttoformel $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_7$ gewonnen. Diese Verbindung ist ein Trimethylester, wie sich aus der Alkoxy- und Äquivalentgewichts-Bestimmung ergibt. Er liefert nach der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth keine Essigsäure. Die Funktion des 7. Sauerstoffes ist nicht sichergestellt. Die obige Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_7$ ist nicht acetylierbar, reagiert nicht mit Carbonylreagenzien und liefert auch mit Zerewitinoffschem Reagens kein Methan.

Nach der Analyse des Triesters kommt der freien Säure, die wir noch nicht krystallisiert darstellen konnten, die Formel $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_7$ zu.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat werden also aus der Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 3 Kohlenstoffe unter Neubildung einer Carboxylgruppe

abgespalten. Die beiden anderen Carboxylgruppen entsprechen wieder denen des Dicarbonsäureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$.

Der Trimethylester zeigt eigentümliche physikalische Eigenschaften. Er ist in heißem Äther auch unter Druck nur sehr schwer löslich, in kaltem praktisch unlöslich. Auch in Benzol und Methylalkohol ist die Löslichkeit in der Kälte sehr gering. Ferner fällt sein z. B. gegen den Tetramethylester der Mellophansäure höherer Siedepunkt auf.

Die restlose Konstitutions-Aufklärung dieser Verbindung macht trotz der einfachen Zusammensetzung beträchtliche Schwierigkeiten und ist uns wegen Substanzmangels noch nicht gelungen. Wir wollen hier nur die von uns gefundenen Tatsachen anführen. Die Lösung der Konstitutionsfrage des Triesters und damit auch des hydrierten Molekülteiles der Abbaubindung $C_{14}H_{14}O_3$ muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Der Triester ist ein an den Stellen 1, 2, 3, 4 substituiertes Benzolderivat, denn er liefert bei der Oxydation mit Salpetersäure ebenfalls Mellophansäure. Zieht man nun von der Formel $C_{14}H_{16}O_7$ drei Carbomethoxygruppen und die 6 Kohlenstoffe des Benzolringes ab, so bleibt ein Rest C_2H_5O übrig. Wenn man nicht die wohl völlig abwegige Annahme machen will, daß in dem Triester ein Derivat eines Dihydrobenzols vorliegt, kommt man zur zwingenden Schlußfolgerung, daß der Sauerstoff in dem Rest C_2H_5O nur in Form einer Hydroxylgruppe enthalten sein kann.

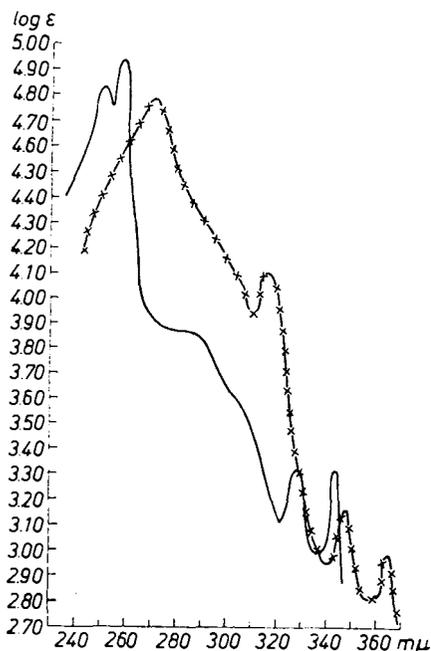
Es wäre die Deutung mancher Reaktion wesentlich leichter, wenn der Triester zwei Wasserstoffe weniger enthielte und der Formel $C_{14}H_{14}O_7$ entspräche; denn dann hätte der ungeklärte Rest die Zusammensetzung C_2H_3O und der Sauerstoff würde als Carbonylgruppe vorliegen müssen. Es haben aber mehrere Analysen verschiedener Präparate immer Werte ergeben, die für die wasserstoffreichere Formel $C_{14}H_{16}O_7$ sprechen, so daß wir an ihrer Richtigkeit nicht zweifeln können.

Die Annahme einer Hydroxylgruppe in dem Ester steht aber mit anderen Ergebnissen in Widerspruch. So vor allem mit dem negativen Ausfall der Zerewitinoff-Reaktion und der großen Beständigkeit gegenüber Kaliumpermanganat. Mit einer „Erklärung“ des Ausfalles dieser Reaktionen durch Annahme einer besonders starken „sterischen Hinderung“ ist nichts getan, ehe nicht an geeigneter Modellsubstanz die Möglichkeit dafür nachgewiesen ist. Die entsprechenden Versuche sind begonnen worden.

Wir haben an einer sehr kleinen Menge des Permanganat-Oxydationsproduktes der Verbindung $C_{14}H_{14}O_3$ auch die Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure geprüft. Bei dieser Art der Veresterung erhielten wir den oben beschriebenen leicht isolierbaren Trimethylester $C_{14}H_{16}O_7$ nicht. Der Hauptteil des Reaktionsproduktes war auch nach öfters wiederholter Veresterung immer noch alkalilöslich. Es ist also zumindest eine der Carboxylgruppen schwer esterifizierbar. Wenn man das rohe Silbersalz des oben erwähnten Oxydationsproduktes mit Methyljodid behandelt, so erhält man, allerdings in wesentlich schlechterer Ausbeute als bei der Einwirkung von Diazomethan, ebenfalls den Trimethylester $C_{14}H_{16}O_7$.

Wir halten auf Grund der bisherigen Versuche eine recht nahe chemische Verwandtschaft mit dem Tanshinon I für sehr wahrscheinlich. Mit dieser

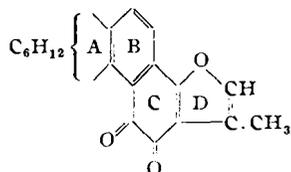
Annahme stehen auch noch die in der Abbildung wiedergegebenen Absorptionsspektren der Dimethyläther der beiden Leukoverbindungen in Einklang.



Abbild. Lichtabsorption (bestimmt in 0.004-proz. alkohol. Lösung) vom Dimethyläther des Leukotanshinons I
 ——— x ———
 vom Dimethyläther des Leukotanshinons II

Es sei hier eine Teilformel angegeben, um an ihr zusammenfassend die gesicherten Ergebnisse und die noch ungelösten Fragen zu verdeutlichen.

In dieser Formel ist bisher nur der Ring B des Skeletts in allen Einzelheiten sichergestellt. Die *o*-Chinon-Natur des Farbstoffes und der Ausfall der Chromsäureoxydation fordern aber einen weiteren Sechsring C, der natürlich erst in den weiteren Einzelheiten der Konstitution zu beweisen ist. Das gilt auch für den Ring D, dessen Vorliegen wir auf Grund bestimmter Analogien in den Reaktionen der Tanshinone I und II annehmen. An den Ring B ist an den bezeichneten Stellen noch ein vierter Ring A angeschlossen, welcher ein hydrierter Sechs-, aber auch ein Fünfring sein kann. Die Isomeriemöglichkeiten, wie sie durch die Art und Stellung der Substituenten an diesem



Ring bedingt sein können, werden aber vor allem durch die optische Inaktivität der Leukoverbindung des Farbstoffes und der Abbauverbindung $C_{14}H_{14}O_3$ eingeschränkt.

Beschreibung der Versuche.

Gewinnung des Tanshinons II.

Bei der Aufarbeitung der Droge auf Tanshinon II wurden die kleingeschnittenen Wurzeln im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Sobald dieser nicht mehr gefärbt abläuft, wird der Extrakt zur Trockne eingedampft. Die Trennung des Tanshinons II vom Tanshinon I gelingt auf Grund der schwereren Löslichkeit des erstgenannten Stoffes in den meisten Lösungsmitteln. Die Aufarbeitung hängt sehr stark von der Droge ab, so daß wir hier keine ganz genaue Arbeitsvorschrift geben können.

Von den bei der Extraktion mitgehenden fetten Stoffen wird durch Behandeln mit Petroläther befreit und das Gemisch der beiden Chinonfarbstoffe, das ungelöst zurückbleibt, zunächst auf Tanshinon I verarbeitet. Beim Behandeln mit heißem Benzol ist das Tanshinon I wesentlich schwerer löslich und reichert sich in den Rückständen an, während das Tanshinon II

überwiegend in Lösung geht. Eine endgültige Reinigung des Tanshinons II durch Krystallisation ist nur unter größeren Verlusten durchzuführen. Leichter gelingt sie durch Chromatographieren der Benzollösung an Aluminiumoxyd und Eluieren mit einem Benzol-Äther-Gemisch 1:1. Hierbei enthalten die ersten Fraktionen des Eluats reines Tanshinon II, die späteren auch Tanshinon I. Durch Umlösen aus Benzol erhielten wir ein völlig reines Präparat in Form roter, stark glänzender Blättchen vom Schmp. 216°.

5.215, 4.762 mg Sbst.:⁴⁾ 14.81, 13.545 mg CO₂, 2.91, 2.590 mg H₂O. — 6.015 mg Sbst.: 2.26 ccm *n*/₁₀₀-NaOH. — 13.002 mg Sbst.: 0.43 ccm CH₄ (0°, 760 Torr).

C₁₉H₁₈O₃. Ber. C 77.53, H 6.17, CH₃ (1) 5.10, akt. H 0.34.
Gef. „ 77.50, 77.62, „ 6.23, 6.09, „ 5.64, „ 0.15.

Die Alkoxy-Bestimmung verlief negativ, ebenso die Prüfung auf Stickstoff, Schwefel und Halogene.

Darstellung des Chinoxalin-Derivates C₂₅H₂₂ON₂.

50 mg Tanshinon II wurden auf dem Wasserbad in Eisessig gelöst und mit der alkohol. Lösung von 2 Mol. *o*-Phenylendiamin versetzt. Nach kurzer Zeit trat Abscheidung gelber Nadeln auf, die abfiltriert und mit Eisessig gewaschen wurden. Die in quantitativer Ausbeute erhaltene Verbindung schmolz bei 206° (Kofler).

Reduzierende Acetylierung.

50 mg Tanshinon II wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid, etwas Natriumacetat und 0.5 g Zinkstaub $\frac{1}{2}$ Stde. auf 140—150° erhitzt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde durch Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther gereinigt. Weiße Krystalle vom Schmp. 176° (ab 172° Sintern, Kofler).

Darstellung des Leukotanshinon-dimethyläthers C₂₁H₂₄O₃.

100 mg Tanshinon II wurden in 40 ccm absol. Alkohol suspendiert und bei Anwesenheit von 50 mg Pd-Mohr in einer Apparatur, die die nachträgliche Methylierung im H₂-Strom gestattete, hydriert. Das Tanshinon II nahm genau 1 Mol. Wasserstoff auf, wobei sich die rote Lösung entfärbte. Eine weitere Wasserstoffaufnahme trat nicht ein. Die Leukoverbindung wurde sogleich ohne vorherige Entfernung des Katalysators im Wasserstoffstrom bei 50° mit 6 ccm Dimethylsulfat und 35 ccm 10-proz. Natronlauge, die vorher unter Durchleiten von Wasserstoff ausgekocht worden war, methyliert. Nach beendeter Methylierung wurde das Reaktionsgemisch in Äther gegossen und dieser mit Wasser und Natronlauge ausgeschüttelt. Bei der Destillation im Vak. ging bei 0.05 Torr und 140—160° Badtemperatur ein hellgelbes, glasig erstarrendes Öl über, dessen Krystallisation längere Zeit nicht gelang. Die bei einer Probe spontan auftretende Krystallisation erleichterte bei anderen Versuchsansätzen die Gewinnung des krystallisierten Dimethyläthers. Beim Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Alkohol ging das anhaftende braune Öl weitgehend in Lösung, während die letzte Reinigung durch Chromatographieren der Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd

⁴⁾ Alle C, H-Analysen dieser Arbeit stammen von Hrn. Dr.-Ing. A. Schoeller, Berlin.

gelang. Die bei der Elution mit Benzin erhaltenen Fraktionen wurden gemeinsam aus Alkohol umgelöst. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 92° (ab 90° Sintern). $[\alpha]_D^{17}$: 0°.

5.025, 4.520 mg Sbst.: 14.285, 12.865 mg CO₂, 3.380, 2.910 mg H₂O. — 2.148 mg Sbst.: 2.36 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃.

C₂₁H₂₄O₃. Ber. C 77.74, H 7.46, OCH₃ (2) 19.13.
Gef. „ 77.58, 77.68, „ 7.52, 7.21, „ 18.91.

Der Leukotanshinon-dimethyläther gibt in alkohol. Lösung ein Pikrat, das in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 105—107° (Kofler) krystallisiert. Dieses dissoziiert in Alkohol wesentlich leichter als die entsprechende Verbindung des Tanshinons I.

Hydrierungsversuche.

Der Verlauf der katalytischen Hydrierung ist vom Lösungsmittel abhängig und vielleicht auch von der Menge des angewandten Katalysators.

a) Hydrierung in Alkohol: Die Wasserstoffaufnahme mit Palladium-Mohr (auf 0.1 g Tanshinon II 0.05 g Katalysator) verläuft ziemlich rasch und bleibt nach Aufnahme von 1 Mol. stehen.

b) Hydrierung in Eisessig: Diese Versuche wurden mit sehr kleinen Mengen in der Apparatur von H. Bretschneider und G. Burger⁵⁾ durchgeführt. Zum Unterschied von Makroversuchen kam bei letzteren der Katalysator in großem Überschuß zur Anwendung.

2.383 mg Tanshinon II, in 5 ccm Eisessig gelöst, nahmen mit 20 mg Pd-Mohr 901 cmm H₂ (0°, 760 Torr) auf. Ber. für 5 Mol: 905 cmm H₂. Nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff, die sehr rasch verläuft, ging die weitere Hydrierung nur sehr langsam vor sich. Das Reaktionsprodukt stellt ein Öl dar.

Ein analoger Versuch wurde mit dem Leukotanshinon-dimethyläther durchgeführt. Auch bei diesem erfolgte die Aufnahme der ersten 2 Mol. Wasserstoff sehr rasch, die der weiteren 3 hingegen langsam.

2.571, 3.109 mg Sbst.: 25, 31 mg Pd-Mohr: 894, 1066 cmm H₂ (0°, 760 Torr.).
Ber. für 5 Mol. 889, 1075 cmm H₂.

Die Methoxyl-Bestimmung am öligen Hydrierungsprodukt des Leukotanshinon-dimethyläthers ergab etwa den halben Wert an OCH₃ gegenüber dem berechneten.

2.008 mg Sbst.: 1.077 ccm n_{30} -Na₂S₂O₃. Gef. OCH₃ 9.24.
C₂₁H₃₄O₃. Ber. OCH₃ (2) 18.56.

Ozonisation des Dimethyläthers des Leukotanshinons II.

Durch eine Lösung von 92 mg nicht ganz reinem Leukotanshinon-dimethyläther in 7.4 ccm trockenem Chloroform wurden unter Kühlung mit Eiswasser 180 ccm 5.3-proz. Ozon geleitet. Nach 1/2-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur dampften wir das Chloroform im Vak. ab und zersetzten das ölige Ozonid, indem wir es mit der Lösung von 1 mg Silbernitrat in 18 ccm Wasser und mit 20 mg Zinkstaub kochten. Das Zersetzungsprodukt wurde in Äther aufgenommen und durch entsprechende Behandlung

⁵⁾ Chem. Fabr. 10, 124 [1937].

in drei Fraktionen zerlegt: in eine laugenunlösliche, laugenlösliche und carbonatlösliche Fraktion.

Es gelang nicht, aus dem laugenunlöslichen Anteil eine zur Untersuchung ausreichende Menge eines kristallisierten Stoffs zu gewinnen. Aus der laugen- und carbonatlöslichen Fraktion konnte als einzige definierte Verbindung in geringer Ausbeute das Dicarbonsäureanhydrid $C_{14}H_{14}O_3$ erhalten werden, wie der Mischschmelzpunkt mit dem von der Chromsäureoxydation her anfallenden Abbauprodukt bewies.

Dasselbe Ergebnis erhielten wir bei der auf gleiche Art durchgeführten Ozonisation des Tanshinons II selbst.

Oxydation mit Chromsäure.

100 mg reinstes Tanshinon II wurden in 15 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen konz. H_2SO_4 auf dem Wasserbad in Anteilen mit einer Chromsäure-Lösung in Eisessig — entsprechend 12 Sauerstoffen — versetzt. Nach dem Abdampfen des Eisessigs im Vak. und Verdünnen mit Wasser nahmen wir das Reaktionsprodukt in Äther auf. Der Rückstand war bis auf eine geringe Menge in verd. NaOH löslich. Die alkal. Lösung wurde nach dem Ansäuern erschöpfend mit Äther behandelt und der Rückstand bei etwa 0.2—0.5 Torr destilliert. Bei 140—150° Badtemperatur gingen weiße, nadelförmige Krystalle über, die nach wiederholtem Sublimieren und Umlösen aus Äther unter Druck bei 136° (Sintern ab 134°) schmolzen. In kalter Natriumcarbonat-Lösung unlöslich. $[\alpha]_D^{20}$: 0°.

Für die Darstellung ganz reiner Substanz ist es notwendig, reinstes Tanshinon II zu oxydieren; denn das als Verunreinigung anhaftende Tanshinon I wird durch Chromsäure zur 1-Methyl-naphthalin-dicarbonsäure-(5.6) oxydiert und die Anwesenheit dieser Verbindung erschwert die Reinigung des Dicarbonsäureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$ sehr.

4.323, 4.571 mg Sbst.: 11.585, 12.235 mg CO_2 , 2.41, 2.470 mg H_2O . — 17.1, 98.5 mg Sbst.: 1.485, 8.318 ccm n_{10}^{20} -NaOH. — 4.752, 5.500 mg Sbst.: 0.628, 0.43 ccm n_{100}^{20} -NaOH.

$C_{14}H_{14}O_3$. Ber. C 73.03,	H 6.13,	Äquiv.-Gew. 115.	CH_3 (1) 6.52.
Gef. „ 73.13, 73.04,	„ 6.24, 6.05,	„ 115.1, 118.5,	„ 1.98, 1.17.

Aus der alkal. Lösung wurde unter Kühlung mit Salzsäure die dem Anhydrid entsprechende Dicarbonsäure $C_{14}H_{16}O_4$ gefällt. Sie kristallisierte in weißen Nadeln, die im Kofler-Apparat bei 196—198° unter Aufschäumen und Anhydridbildung schmolzen.

Decarboxylierung des Dicarbonsäureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$.

98.5 mg des obigen Anhydrids wurden in verd. Natronlauge gelöst, nach dem Einleiten von CO_2 und Zugabe von $NaHCO_3$ auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und das Salzgemisch im Vak. bei 80° getrocknet. Im Knierohr destillierte über freier Flamme ein braunes Öl, das bei der folgenden Destillation unter etwa 12 Torr bei 100—105° überging. Der stark nach Methylnaphthalin riechende Kohlenwasserstoff gab in alkohol. Lösung ein Pikrat, das in braunroten Nadeln kristallisierte und nach 2-maligem Umlösen aus Alkohol bei 138° geschmolzen war. (Sintern ab 135°, Kofler.) In Mischung mit dem Pikrat des 1-Methyl-naphthalins (Schmp. 139—141°, Sintern ab 136°, Kofler) wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Auch die Analyse stimmt am besten auf diese Verbindung.

4.031 mg Sbst.: 8.105 mg CO₂, 1.230 mg H₂O.

C₁₇H₁₃O₇N₃. Ber. C 54.97, H 3.53. Gef. C 54.87, H 3.41.

Versuche über das Verhalten von Tetralin und 1.1-Dimethyl-tetralin bei der Brenzreaktion.

Um annähernd vergleichbare Bedingungen mit den Verhältnissen bei der Decarboxylierung des Natriumsalzes der Dicarbonsäure C₁₄H₁₆O₄ zu schaffen, haben wir die Dämpfe der angewandten hydrierten Verbindungen in geeignetem Rohr bei Rotglut über Natriumcarbonat geleitet.

Bei dieser Behandlung erhielten wir aus Tetralin ein blaßgelbes Öl, das, in Alkohol mit Pikrinsäure versetzt, in einer noch nicht genau bestimmten Ausbeute Naphthalinpikrat ergab.

Ebenso entstand aus dem 1.1-Dimethyl-tetralin unter den angegebenen Bedingungen ein Öl, das ebenfalls ein krystallisiertes Pikrat liefert.

Über die genaueren Untersuchungen der Ausbeuteverhältnisse und der Art der entstandenen Reaktionsprodukte werden wir in einer anderen Arbeit berichten.

Versuche zur Dehydrierung des Dicarbonsäureanhydrids C₁₄H₁₄O₃.

a) Mit Kaliumferricyanid: Etwa 2 mg der Substanz wurden in 2 ccm 10-proz. Soda-Lösung gelöst und mit 0.7 ccm einer gesättigten Lösung von Kaliumferricyanid 1¹/₂ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Im Ätherauszug der angesäuerten Lösung war nur unverändertes Ausgangsmaterial enthalten.

b) Mit Palladium-Mohr: Nach 1-stdg. Erhitzen einer gut verriebenen Mischung von 18 mg Substanz mit 10 mg Pd-Mohr auf 230° wurde das Ausgangsmaterial unverändert wiedergewonnen. Es wurde dafür Sorge getragen, daß u. U. wegsublimirende Substanz eine auf 230° erhitzte Palladium-Mohr-Schicht durchstreichen mußte. Unter den gleichen Versuchsbedingungen ging das 1-Methyl-7.8-dihydro-dicarbonsäure-(5.6)-anhydrid C₁₃H₁₀O₃ ⁶⁾ in das entsprechende Naphthalin-Derivat C₁₃H₈O₃ über.

Hydrierung des Dicarbonsäureanhydrids C₁₄H₁₄O₃.

a) In Eisessig mit Pd-Tierkohle als Katalysator: 51.7 mg der Verbindung C₁₄H₁₄O₃ wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit Pd-Tierkohle hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug bei 15° und 738 Torr 16.40 ccm. Ber. für 3 Mol. unter gleichen Bedingungen: 16.43 ccm H₂.

Nach Entfernung des Katalysators und Abdampfen des Eisessigs im Vak. krystallisierte das Hydrierungsprodukt beim Anreiben mit wenig Alkohol. Im Vak. gingen als Hauptfraktion bei 150—170° Badtemperatur und 0.02 Torr weiße, stark lichtbrechende Prismen über, die nach nochmaliger Sublimation bei 235° schmolzen. Die Krystalle sublimieren sehr leicht und sind in verd. Natriumcarbonat-Lösung und Alkohol leicht löslich.

Die in weitaus geringerer Menge erhaltene Fraktion vom Schmp. 186—190° wurde nicht näher untersucht.

4.932, 3.313 mg Sbst.: 13.925, 9.37 mg CO₂, 3.70, 2.39 mg H₂O. — 14.1 mg Sbst.: 0.65 ccm n₁₀-NaOH.

C₁₄H₁₈O₂. Ber. C 77.03, H 8.31, Äquiv.-Gew. 218.
Gef. „ 77.08, 77.16, „ 8.40, 8.07, „ 217.75.

⁶⁾ B. 73, 24 [1940].

b) In Eisessig mit Platinoxid als Katalysator: In der bereits angeführten Mikroapparatur von Bretschneider und Burger hydrierten wir 3.390 mg der Substanz bei Anwesenheit von 30 mg Platinoxid. Die Hydrierung ging langsam unter Aufnahme von 981 cmm (0° , 760 Torr) vor sich. Ber. für 3 Mol. 991 cmm H_2 (0° , 760 Torr).

Oxydation des Dicarbonsäureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$
mit Kaliumpermanganat.

Die Lösung von 50 mg Dicarbonsäureanhydrid in 2 ccm 1-n. NaOH wurde nach dem Einleiten von CO_2 auf dem Wasserbad in Anteilen mit einer 17 Sauerstoffatomen äquivalenten Menge Permanganat-Lösung versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Entfärbung der Permanganat-Lösung unter Abscheidung von Mangandioxyd trat jeweils ziemlich rasch ein, bis die 12 Sauerstoffatomen entsprechende Menge zugesetzt war, während bei weiterer Zugabe keine Oxydation mehr beobachtet wurde. Bei einem Versuch erwärmten wir das Reaktionsgemisch 42 Stdn. auf dem Wasserbad; das erhaltene Oxydationsprodukt war das gleiche wie bei kürzerer Einwirkung. Nach der Reduktion des überschüssigen Permanganats und Lösen des gebildeten Mangandioxyds durch Einleiten von SO_2 wurde die mit Salzsäure angesäuerte Lösung mit Äther extrahiert. Den Rückstand, welcher keine Oxalsäure enthielt, veresterten wir jeweils ohne vorherige Reinigung des Abbauproduktes.

Veresterung des Permanganat-Oxydationsproduktes des
Dicarbonsäureanhydrids $C_{14}H_{14}O_3$.

1) Mit Diazomethan: Das rohe Oxydationsprodukt wurde in möglichst wenig absol. Methanol gelöst und 2 Stdn. der Einwirkung eines Überschusses von Diazomethan in äther. Lösung ausgesetzt. Den so erhaltenen Rohester reinigten wir zunächst durch Destillation. Bei 170—190 $^{\circ}$ Badtemperatur und 0.002 Torr ging ein grünliches Öl über, das beim Anreiben mit Äther in weißen Nadeln kristallisierte. Zur weiteren Reinigung wurde dieser kristallisierte Stoff noch mehrmals destilliert und zunächst aus Äther unter Druck umgelöst. Die so erhaltenen Krystalle änderten ihren Schmelzpunkt auch nach neuerlichem Umlösen aus Methanol nicht. Der Schmelzpunkt liegt im Kofler-Apparat bei 148—151 $^{\circ}$. Nach einer freundlichen Mitteilung von Hrn. Prof. Kofler, den wir um seine Meinung bezüglich der Einheitlichkeit dieses Stoffs gebeten hatten, lassen sich keine Anzeichen für eine Uneinheitlichkeit finden.

5.302, 4.707, 4.908 mg Sbst.: 11.030, 9.850, 10.250 mg CO_2 , 2.510, 2.290, 2.32 mg H_2O . — 1.986, 2.301, 1.355 mg Sbst.: 3.68, 4.30, 2.51 ccm n_{30} - $Na_2S_2O_3$. — 4.430, 8.389 mg Sbst.: 0.82, 0.872 n_{100} -NaOH. — 6.27 mg Sbst.: 0 ccm CH_4 . — 0.258 mg Sbst. in 3.211 mg Campher: $\Delta = 10.6$. — 14.8 mg Sbst.: 1.541 ccm n_{10} -NaOH.

$C_{14}H_{16}O_7$. Ber. C 56.73, H 5.47, OCH_3 (3) 31.42, CH_3 (1) 5.07, akt. H 0.34, Mol.-Gew. 296.1, Äquiv.-Gew. 98.7. — Gef. C 56.78, 57.10, 56.99, H 5.30, 5.44, 5.29, OCH_3 (3) 31.90, 32.19, 31.96, CH_3 (1) 2.78, 1.56, akt. H 0.00, Mol.-Gew. 288, Äquiv.-Gew. 96.04.

2) Zur Veresterung mit methylalkoholischer Salzsäure wurden 36 mg rohes Oxydationsprodukt der Verbindung $C_{14}H_{14}O_3$ in 8 ccm absol. Methanol

gelöst, unter Kühlung mit HCl-Gas gesättigt und $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde zur Trockne eingedampft und nochmals verestert. Erst danach wurde der Alkohol endgültig abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Bei der Behandlung mit Soda erwies sich der weitaus größere Teil als carbonatlöslich. Dieses Reaktionsprodukt haben wir nicht näher untersucht; wir erhielten aber aus ihm durch Einwirkung von Diazomethan den Triester $C_{14}H_{16}O_7$, wie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt bewiesen.

Aus dem carbonatunlöslichen Anteil hingegen isolierten wir durch Destillation im Ölvakuum bei 170° Badtemperatur und mehrmaligem Umlösen aus Äther unter Druck in äußerst geringer Ausbeute ein bei $94-96^{\circ}$ (Kofler) schmelzendes weißes Krystallisat. Es konnte nicht näher untersucht werden.

3) Um das Oxydationsprodukt mit Methyljodid zu verestern, erwärmten wir 40 mg seines rohen Silbersalzes, das wir aus der alkal. Lösung des Rohproduktes mit einem Überschuß von Silbernitrat gefällt hatten, mit 1 ccm CH_3J im Rohr 8 Stdn. auf 100° . Das in geringer Menge erhaltene Reaktionsprodukt wurde erst nach mehrmaligem Reinigen durch Destillation und Umlösen aus Äther unter Druck krystallisiert erhalten. Seine Identität mit dem Triester $C_{14}H_{16}O_7$ bestätigten Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt.

Oxydation mit Salpetersäure.

1) Tanshinon II: 100 mg Tanshinon II wurden mit 1 ccm Salpetersäure (5 Tle. rauch. HNO_3 u. 4 Tle. H_2O) im Bombenrohr 15 Stdn. auf $150-155^{\circ}$ erhitzt und der Rückstand nach dem Eindampfen und Abrauchen der Salpetersäure mit Salzsäure erschöpfend mit Äther behandelt. Im Ätherauszug war keine Oxalsäure nachzuweisen. Sein Rückstand wurde in absol. methylalkohol. Lösung mit Diazomethan behandelt. Bei der Destillation im Ölvak. ging bei $160-170^{\circ}$ Badtemperatur ein gelbliches Öl über, das nach dem Animpfen mit Mellophansäure-tetramethylester krystallisierte. Nach nochmaligem Destillieren und Umlösen aus Äther schmolzen die in sehr guter Ausbeute erhaltenen weißen Nadeln bei 135° (Sintern ab 129° , Kofler). In Mischung mit dem Tetramethylester der Mellophansäure (Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4)) zeigte die Verbindung keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

2) Dicarbonsäureanhydrid $C_{14}H_{14}O_3$: Mit demselben Ergebnis wie der Farbstoff selbst wurde sein Chromsäureoxydationsprodukt oxydiert. Den Versuch führten wir an 20 mg Substanz unter den oben gegebenen Bedingungen durch.

3) Oxydation des Triesters $C_{14}H_{16}O_7$: Bei der Behandlung von 10 mg Triester mit HNO_3 , die genau so wie beim Versuch 1 erfolgte, war die Ausbeute an Mellophansäureester relativ schlecht. Es wurde ziemlich viel eines braunen, leicht ätherlöslichen Öls erhalten, das aber bei nochmaliger 15-stdg. Oxydation mit Salpetersäure im Rohr und entsprechender weiterer Behandlung zum größten Teil in den Tetramethylester der Mellophansäure übergeführt werden konnte.

1.016 mg Sbst.: 2.19 ccm $n_{30}^{20}-Na_2S_2O_3$.

$C_{14}H_{14}O_3$. Ber. OCH_3 (4) 39.99. Gef. OCH_3 (4) 37.20.