

17. Beitrag zur Konstitution der Inhaltsstoffe von Farnwurzeln

von **Albert Aebi**.

(9. XII. 55.)

Im Zusammenhang mit der Isolierung von Inhaltsstoffen aus Farnwurzeln von *Dryopteris austriaca* (Jacq.) *Wojnar* interessierten wir uns unter anderem für die Verbindungen Flavaspidsäure und Aspidin¹⁾.

Die Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen²⁾ während der vergangenen 50 Jahre gaben einen weitgehenden Einblick in die Konstitution der Vertreter dieser Körperklasse. Die Flavaspidsäure wurde kürzlich von *Riedl*³⁾ und unabhängig davon von *Robertson*⁴⁾ aus Butyryl-filicinsäure (I), Formaldehyd und Butyryl-methylphloroglucin (III) synthetisiert. Auf Grund dieser Synthese ist für Flavaspidsäure die Struktur VI sehr wahrscheinlich, jedoch ist die Möglichkeit einer Dehydrierung zu VIII⁵⁾ im Laufe der Synthese nicht ausgeschlossen. Die C,H-Bestimmung erlaubt leider keine eindeutige Entscheidung zwischen VI und VIII⁵⁾. Die Vermutung von *Todd*⁶⁾, dass die Flavaspidsäure analog dem Protokosin (X) gebaut sein könnte, wird jedoch durch diese Synthese ausgeschlossen. Von Aspidin sind nur die Abbauprodukte, Filicinsäure (II), Methylphloroglucinmonomethyläther (IV) und n-Buttersäure bekannt. In Analogie zu den Verhältnissen bei Flavaspidsäure (VI) muss für Aspidin auf eine dieser Säure analoge Struktur VII geschlossen werden. Die C,H-Werte von Aspidin stimmen nur auf die Struktur VII und nicht auf die dehydrierte Form IX⁷⁾, die aus analogen Gründen ebenfalls in Betracht zu ziehen wäre.

Wir stellten uns zur Aufgabe, zwischen den möglichen Strukturen VI und VIII für Flavaspidsäure bzw. VII und IX für Aspidin zu

¹⁾ Über die Isolierung wird später berichtet werden.

²⁾ *R. Boehm*, Liebigs Ann. Chem. **302**, 171 (1898); **307**, 250 (1899); **318**, 245 (1901); **329**, 286 (1903); *J. Herzig & F. Wenzel*, Mh. Chem. **23**, 112 (1902); *P. Karrer & F. Widmer*, Helv. **3**, 392 (1920); vgl. auch Diss. *F. Widmer*, Universität Zürich (1921); *A. Robertson & W. F. Sandrock*, J. chem. Soc. **1933**, 819, 1617; *L. G. Angus, M. L. Clark & K. R. Hargreaves*, Chemistry & Ind. **1954**, 546; *W. Riedl*, Ber. deutsch. chem. Ges. **87**, 865 (1954).

³⁾ *W. Riedl*, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 (1954).

⁴⁾ *A. McGoskin, A. Robertson & T. H. Simpson*, J. chem. Soc. **1953**, 1828.

⁵⁾ VI C₂₄H₃₀O₈ Ber. C 64,56 H 6,77% Flavaspidsäure Gef. C 64,74 H 6,90%
VIII C₂₄H₂₈O₈ „ „ 64,85 „ 6,35%

Der hohe H-Wert deutet auf die nicht dehydrierte Form VI als richtige Struktur hin.

⁶⁾ *A. J. Birch & A. R. Todd*, J. chem. Soc. **1952**, 3102, fanden für Protokosin (X)

$[\alpha]_D = +8^\circ$ (CHCl₃).

⁷⁾ VII C₂₅H₃₂O₈ Ber. C 65,20 H 7,00% Aspidin Gef. C 65,13 H 7,02%
IX C₂₅H₃₀O₈ „ „ 65,49 „ 6,60%

entscheiden und bedienen uns dabei der Methode der Addition der UV.-Absorptionsspektren isolierter chromophorer Gruppen. Diese Methode wurde zur Untersuchung ähnlicher Probleme schon verschiedentlich herangezogen⁸⁾. Braude⁹⁾ diskutierte den Fall von Diphenylmethan, das in molarer Konzentration eine Kurve besitzt, die derjenigen einer zweimolaren Konzentration von Allylbenzol oder von Äthylbenzol in Wellenlänge und Absorption praktisch gleichläuft. Erst unterhalb 220 $m\mu$ beginnt Diphenylmethan stärker zu absorbieren, was der Verfasser mit der Möglichkeit einer Hyperkonjugation der Methylengruppe erklärt. Auch bei der Ableitung der Struktur des Terramycins¹⁰⁾ spielte diese Methode eine wesentliche Rolle. Die in dieser Arbeit verwendeten Beispiele sind für unseren Fall besonders illustrativ¹¹⁾.

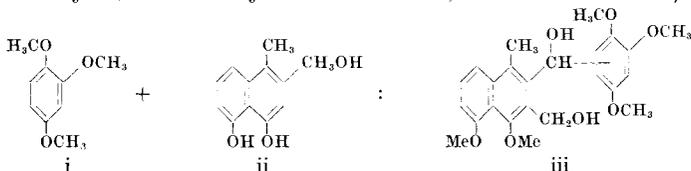
Auf Grund obiger Erfahrungen sollte das UV.-Absorptionsspektrum von Struktur VI den addierten Absorptionskurven von Butyrylfilicinsäure (I) und Aspidinol (V) in Intensität und Kurvenverlauf ähnlich sein. Eine solche Übereinstimmung würde bei der dehydrierten Form VIII nicht zutreffen, da die beiden Kerne miteinander in Konjugation stehen und die tautomeren Formen für die gesamte Molekel immer eine einzige chromophore Gruppe bilden. Struktur XI ist z. B. eine zweite tautomere Form des dehydrierten Produktes, die zur UV.-Absorption beitragen könnte¹²⁾. Es sind nun Beispiele bekannt, die zeigen, wo die UV.-Absorptionsmaxima der dehydrierten Formen VIII bzw. XI erwartet werden müssten. Djerassi und Mitarbeiter¹³⁾ bestimmten die Absorptionskurven von Benzalacetone (XII), p-Hydroxybenzalacetone (XIII), Cinnamalacetone (XIV) sowie von einer Reihe weiterer analoger Verbindungen. Ihre Kurven¹⁴⁾ (siehe Fig. 1) zeigen bei 220–230 $m\mu$ ein viel niedrigeres Maximum als wir es bei Flavaspidsäure (Fig. 2, Kurve A) bzw. Aspidin

⁸⁾ H. P. Koch, J. chem. Soc. **1948**, 1123; vgl. auch A. Gillam & E. S. Stern, Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry (Eduard Arnold Ltd., 1954), S. 204 ff.

⁹⁾ E. A. Braude, J. chem. Soc. **1949**, 1902.

¹⁰⁾ F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings & R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5455 (1953).

¹¹⁾



Addition der UV.-Absorptionskurven von 1,2,4-Trimethoxybenzol (i) plus Terranaphthol (ii) gab eine der des Glykols iii analoge Kurve.

¹²⁾ Es sind natürlich noch weitere tautomere Formen möglich.

¹³⁾ A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson, T. L. Johnson & C. H. Shunk, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1985 (1947).

¹⁴⁾ Die Extinktionen wurden aus der graphischen Darstellung der Publikation¹³⁾ von $\log \epsilon$ in ϵ umgerechnet.

(Fig. 2, Kurve B) finden. Ferner verursacht in XIII die Hydroxygruppe in p-Stellung eine bathochrome Verschiebung des längerwelligeren Maximums um 32–37 $m\mu$ und des kürzerwelligeren um 12 $m\mu$.

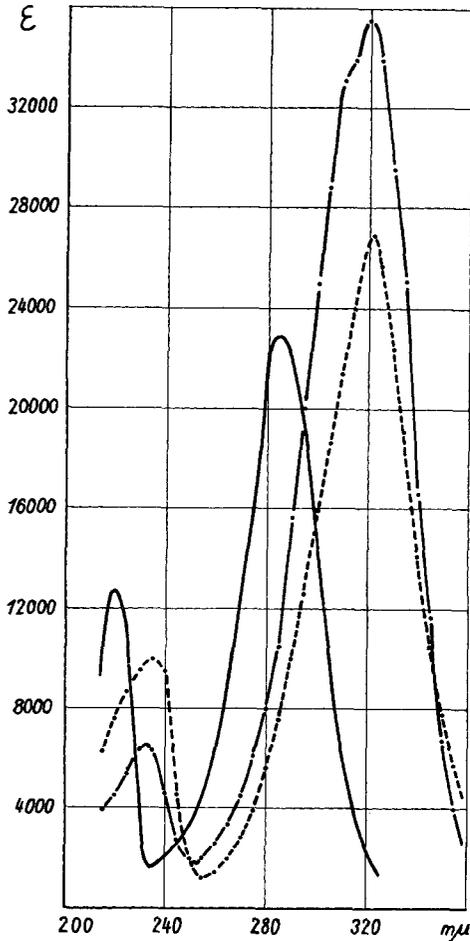


Fig. 1.

- Benzalaceton XII.
 - - - - - p-Hydroxybenzalaceton XIII.
 - · - · Cinnamalaceton XIV.

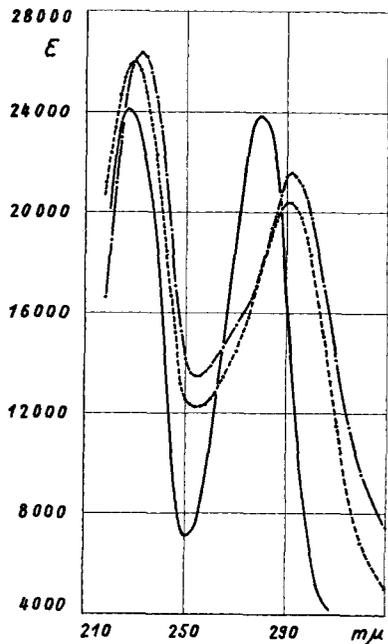


Fig. 2.

- - - - - Flavaspidssäure VI: Kurve A.
 — Aspidin VII: Kurve B.
 - · - · Butyryl-filicinsäure I plus
 Aspidinol V: Kurve C.

Eine zusätzliche Doppelbindung in Konjugation wie bei Cinnamalaceton (XIV) besitzt den gleichen bathochromen Effekt. Aus diesen Gründen erwarten wir für das Dehydrierungsprodukt VIII bzw. XI eine Absorption des längerwelligeren Maximums zwischen 320–350 $m\mu$ mit $\epsilon = 25000$ –30000. Das entsprechende Maximum von Flavaspidssäure (Fig. 2, Kurve A) und von Aspidin (Fig. 2, Kurve B) befindet sich aber bei ca. 290 $m\mu$ mit $\epsilon = 20000$ –22000.

Aus diesen Ausführungen folgt, dass es möglich sein sollte, zwischen den zur Diskussion stehenden Strukturformeln VI und VIII für Flavaspidsäure bzw. VII und IX für Aspidin mit Hilfe der UV.-Spektren zu unterscheiden. Fig. 3 zeigt die Absorptionskurven¹⁵⁾ von Butyryl-filicinsäure (I)¹⁶⁾ (Kurve D) und von Aspidinol (V)¹⁶⁾ (Kurve E) sowie deren Additionsprodukte (Kurve C). Diese Kurve C haben wir auf Fig. 2 übertragen und stellen einen dem Verlauf der Kurven von Aspidin und Flavaspidsäure ähnlichen Kurvenverlauf fest. Das um 10–12 m μ bathochrom verschobene längerwellige Maximum könnte durch H-Brücken sowie durch Hyperkonjugation der Methylengruppe verursacht sein. Wir haben auch das umgekehrte Verfahren angewendet, indem wir das UV.-Spektrum der Butyryl-filicinsäure (I) (Fig. 3, Kurve D) von demjenigen des Aspidins

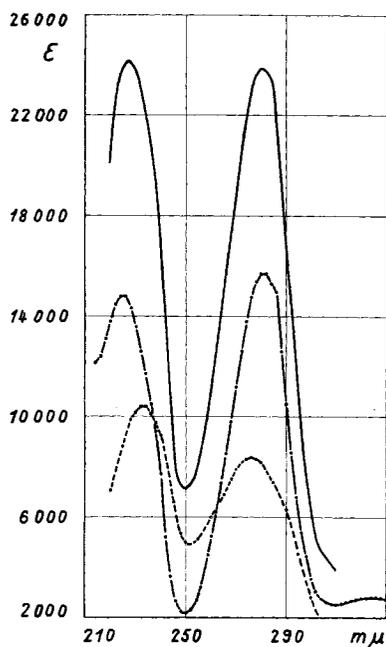


Fig. 3.

- Butyryl-filicinsäure I:
Kurve D.
————— Aspidinol V: Kurve E.
- · - · - Butyryl-filicinsäure I plus
Aspidinol V: Kurve C.

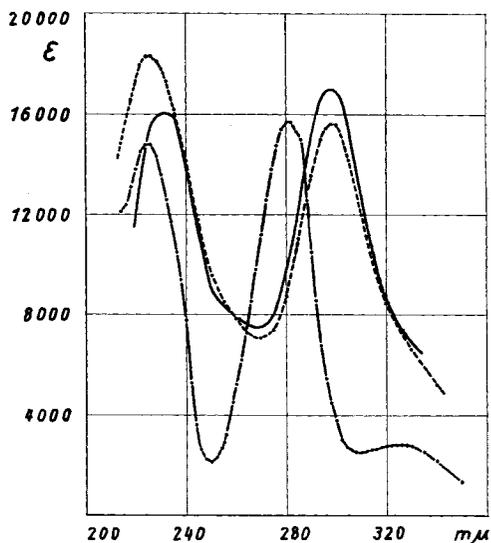


Fig. 4.

- Aspidinol V: Kurve F.
————— Aspidin VII minus Butyryl-filicinsäure (arithmet.): Kurve G.
- · - · - Aspidin VII minus Butyryl-filicinsäure (spektralanalyt.): Kurve H.

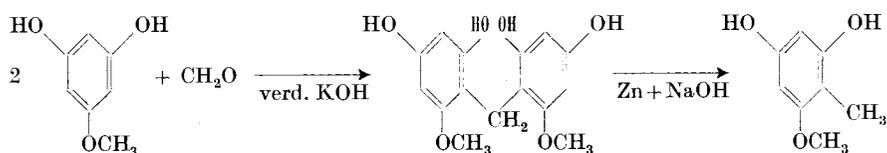
¹⁵⁾ Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer Modell DU bestimmt. Sämtliche Spektren wurden in Cyclohexan als Lösungsmittel aufgenommen.

¹⁶⁾ Wir danken Herrn Dozent Dr. *W. Riedl*, München, bestens für die freundliche Überlassung einer Probe von Butyryl-filicinsäure.

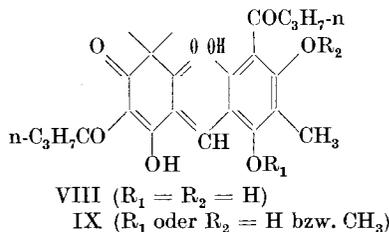
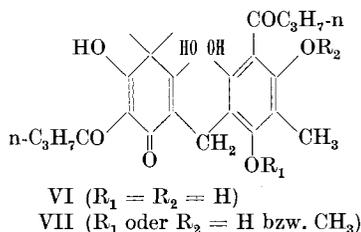
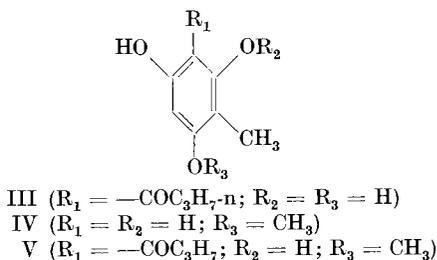
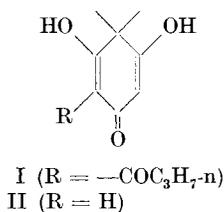
(VII) (Fig. 2, Kurve B) subtrahiert haben. Wir erhielten Kurve G in Fig. 4, die in ϵ -Wert und Kurvenverlauf derjenigen von Aspidinol (V) (Fig. 4, Kurve F) als resultierendes Chromophor sehr ähnlich ist. Schliesslich nahmen wir die Absorptionskurve einer molaren Lösung von Aspidin in Cyclohexan auf, verwendeten aber als Blindprobe an Stelle von Lösungsmittel eine molare Lösung von Butyryl-filicinsäure. Auch hier resultierte eine Absorptionskurve (H, Fig. 4), die der des erwarteten Chromophors Aspidinol (V) (Fig. 5, Kurve F) sehr ähnlich war.

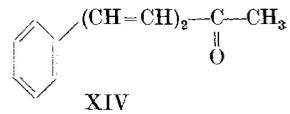
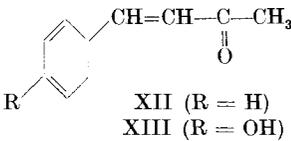
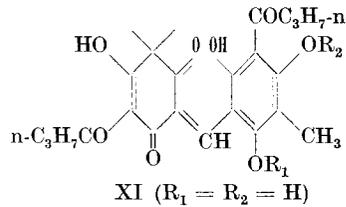
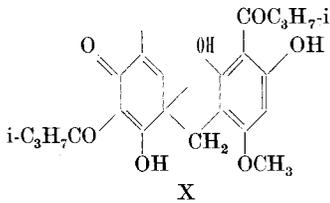
Aus diesen Resultaten darf geschlossen werden, dass von den in der Literatur in Betracht gezogenen Möglichkeiten nur die Strukturen VI für Flavaspidsäure und VII für Aspidin in Frage kommen.

Schliesslich stellt sich noch die Frage nach der Stellung der Methoxygruppe im Aspidin (VII). Es existieren dafür folgende Hinweise: *Boehm*²⁾ kondensierte Phloroglucinmonomethyläther mit Formaldehyd und spaltete das Reaktionsprodukt mit NaOH in Gegenwart von Zink.



Die Bildung von Methylphloroglucinmonomethyläther zeigt, dass die Kondensation in ortho-Stellung zur Methoxygruppe erfolgte. Dieses Argument, sowie die Tatsache, dass wir aus der gleichen Pflanze neben Aspidin auch Aspidinol (V) isolierten, lassen die Struktur VII für Aspidin, mit $R_1 = \text{CH}_3$ und $R_2 = \text{H}$, als sehr wahrscheinlich erscheinen.





Ich danke Herrn Prof. *Büchi* für viele gute Ratschläge und Herrn *Payot* (Bern) für die graphische Darstellung der Kurven.

SUMMARY.

The structure VI of *Flavaspid acid* and VII for *Aspidin* were determined on the grounds of UV. absorption spectra.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich
und Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.* in Bern.

18. Über die Bestimmung der Catecholamine und der Brenzcatechine im menschlichen Harn

von M. Goldstein und I. Abelin.

(12. XII. 55.)

In den letzten Jahrzehnten erlangte die Bestimmung der Hormone im Harn einen grossen wissenschaftlichen und praktischen Wert. Für die Bestimmung der Prolane A und B, der Sexualhormone, der Hormone der Nebennierenrinde liegen geeignete Verfahren vor. Am wenigsten befriedigend waren bis zuletzt die Analysen der Schilddrüsenhormone und des Nebennierenmarkes. Die an sich verwickelten und unsicheren Methoden der Thyroxinbestimmung im Harn haben durch die Auffindung der Di- und Trijodthyronine an Beweiskraft eingebüsst.

Als Vertreter der Hormone des Nebennierenmarkes gelten Adrenalin, Noradrenalin, Hydroxytyramin. Mit dem Vorkommen weiterer Catecholamine (Tyramin?) darf gerechnet werden; sie dürften allerdings in sehr geringen Mengen vorhanden sein. Die Bestimmung dieser Produkte erfolgte früher ausschliesslich auf biologischem Wege, z. B. durch Messung der Blutdruckerhöhung an der Katze oder durch Be-