

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Oxydation von Kryptoxanthin mittels N-Bromsuccinimid in Gegenwart von Eisessig und nachfolgende Verseifung erhält man das bisher unbekannte 4'-Hydroxykryptoxanthin.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

75. Welkstoffe und Antibiotika

25. Mitteilung¹⁾

Synthese der natürlichen Dehydrofusarinsäure

von K. Steiner, U. Graf und E. Hardegger

(15. II. 63)

Aus Untersuchungen von STOLL, RENZ & GÄUMANN²⁾³⁾⁴⁾ geht hervor, dass Kulturfiltrate des Erregers der Bakanaëkrankheit, *Gibberella fujikuroi* (SAW.) WOLL. wie Kulturen von *Fusarium lycopersici* SACC. neben Fusarinsäure (I) wechselnde Mengen Dehydrofusarinsäure (VI) enthalten. Das Mengenverhältnis von Fusarinsäure (I) zu Dehydrofusarinsäure (VI) stieg bei *Gibberella fujikuroi* bis auf 7 : 10³⁾, während es bei *Fus. lycopersici* höchstens 7 : 1⁴⁾ erreichte. Nach kurzer Inkubationszeit enthielten beide Kulturen nur Fusarinsäure (Smp. 98–99°); die Dehydrofusarinsäure (Smp. 121–122°) tritt erst in älteren Kulturen auf⁴⁾.

Die beiden Säuren I und VI geben miteinander keine Schmelzpunkts-Depression, sondern relativ scharf schmelzende Mischungen, deren Schmelzpunkt ziemlich linear mit dem Gehalt an Dehydrofusarinsäure (VI) ansteigt, was die quantitative Zusammensetzung der Mischung abzuschätzen erlaubt⁴⁾. Durch fraktionierte Kristallisation liessen sich I und VI nur schwierig voneinander trennen. Durch Gegenstrom-Verteilung im System Wasser-Essigester⁴⁾ mit mindestens 200 Trennstufen gelang jedoch ihre quantitative Trennung und Reindarstellung leicht.

Die Konstitution VI der natürlichen Dehydrofusarinsäure ergab sich eindeutig durch katalytische Hydrierung zu Fusarinsäure (I)²⁾ und oxydativem Abbau, wobei Formaldehyd als Dinitrophenyl-hydrason gefasst wurde³⁾.

Zur Synthese der natürlichen Dehydrofusarinsäure (VI) beabsichtigten wir zunächst die Seitenkette der Fusarinsäure (I) in α -Stellung zu bromieren. Abspaltung von Bromwasserstoff aus der bromierten Säure II sollte zur unnatürlichen $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dehydrofusarinsäure (III) führen. Die natürliche $\Delta^{\gamma,\delta}$ -Dehydrofusarinsäure (VI) hofften wir aus der $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dehydrofusarinsäure III zu erhalten durch erneute Einführung von Halogen in die γ -Stellung der Seitenkette, Hydrierung der olefinischen Doppelbindung, Umsetzung des gesättigten Halogenids zur quaternären Ammoniumbase und deren thermische Spaltung.

¹⁾ 24. Mitt.: Helv. 46, 60 (1963).

²⁾ CH. STOLL, Phytopath. Z. 22, 233 (1954).

³⁾ CH. STOLL & J. RENZ, Phytopath. Z. 29, 380 (1957).

⁴⁾ CH. STOLL, J. RENZ & E. GÄUMANN, Phytopath. Z. 29, 388 (1957).

und isomerenfrei bezüglich der Lage der Doppelbindung. Die mit dem Naturprodukt identische Dehydrosäure VI wurde über den öligen Methylester VIa als krist. Amid VIb charakterisiert.

In prinzipiell gleicher Weise liess sich Fusarinsäure (I) durch Alkylierung der 5-Methyl-2-picolinsäure (V) mit Propylchlorid gewinnen, aber nur mit 3% Ausbeute, offenbar infolge weniger gut abgestimmter Reaktivitäten des Pyridin-Derivats und des Halogenids.

Mit der überaus einfachen Synthese der natürlichen Dehydrofusarinsäure (VI) ist nun auch Fusarinsäure (I) über die Dehydrosäure VI bedeutend besser präparativ zugänglich geworden als nach allen bisher veröffentlichten Synthesen⁷⁾.

Wir danken der FRITZ HOFFMANN-LA ROCHE-Stiftung und der Fa. F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles⁸⁾. – 3-(α -Brombutyl)-pyridin (IIa): 1,35 g (10 mMol.) 3-Butylpyridin (Ia) wurden in 30 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 1,8 g (10 mMol.) N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid versetzt und mit einer 500-W-PHILIPS-Photolampe zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. war alles N-Bromsuccinimid verbraucht. Das oben schwimmende Succinimid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das leicht gelbliche Öl wurde an Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Mit Methylenchlorid wurden 2,04 g (95%) farbloses Öl eluiert.

$C_9H_{11}NBr$ Ber. C 50,48 H 5,65% Gef. C 50,15 H 5,83%

3-(α -Butenyl)-pyridin (IIIa): 600 mg (2,8 mMol.) 3-(α -Brombutyl)-pyridin (IIa) wurden in 30 ml Äthanol, welches 2 g Kalilauge enthielt, gelöst und 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Die vom ausgeschiedenen Kaliumbromid abfiltrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt, diese mit 2N Natronlauge alkalisch gemacht und erneut mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 279 mg (75%) gelbliches Öl, wurde in 5 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml ges. äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt, wobei das Pikrat sofort ausfiel. Aus Alkohol, Smp. 128–129°.

$C_{15}H_{14}O_7N_4$ Eer. C 49,73 H 3,90 N 15,47% Gef. C 49,77 H 3,81 N 15,35%

Das analysenreine Pikrat wurde an Aluminiumoxid (Aktivität II) adsorbiert. Das 3-(α -Butenyl)-pyridin (IIIa) wurde mit Chloroform eluiert.

$C_9H_{11}N$ Ber. C 81,16 H 8,33% Gef. C 80,61 H 8,62%

2-Carboxy-5-(α -brombutyl)-pyridin (II): 1,79 g (10 mMol.) Fusarinsäure (I), in 100 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, wurde mit 1,78 g (10 mMol.) fein pulverisiertem N-Bromsuccinimid und 20 mg Dibenzoylperoxid versetzt. Das Gemisch wurde mit einer 500-W-PHILIPS-Photolampe 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Succinimid filtriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet; 2,58 g (100%) farbloses, zähes Öl.

$C_{10}H_{12}O_2NBr$ Ber. C 46,52 H 4,69% Gef. C 46,28 H 4,78%

2-Carboxy-5-(α -butenyl)-pyridin ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dehydro-fusarinsäure) (III): 1,3 g (5 mMol.) 2-Carboxy-5-(α -brombutyl)-pyridin (II) wurden in 10 ml Äthanol gelöst und tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 5 g Kalilauge in 100 ml Äthanol gegeben. Die Mischung wurde 14 Std. unter

⁷⁾ K. SCHREIBER & G. ADAM, Ber. deutsch. chem. Ges. 93, 1848 (1960); E. HARDEGGER & E. NIKLES, Helv. 39, 505 (1956); 40, 1016, 2428 (1957); H. BILAND, F. LOHSE & E. HARDEGGER, Helv. 43, 1436 (1960); PL. A. PLATTNER, W. KELLER & A. BOLLER, Helv. 37, 1379 (1954).

⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

Stickstoff am Rückflusskühler gekocht. Das ausgeschiedene Kaliumbromid wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft, in 20 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Diese Lösung wurde mit CHCl_3 ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft: 570 mg (65%) weisse Kristalle, Smp. 117–118° nach Sublimation bei 100°/0,01 Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 67,78 H 6,26% Gef. C 67,82 H 6,20%

Methylester IIIb: 430 mg (2,4 mMol) 2-Carboxy-5-[α -butenyl]-pyridin (III) wurden in 25 ml Methanol gelöst und bis zur Beendigung der Gasentwicklung mit Diazomethan versetzt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 140°/0,1 Torr destilliert: 304 mg (66%) farbloses Öl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 69,09 H 6,85% Gef. C 69,36 H 6,95%

Bis-dehydro-fusarinsäure VII: 250 mg (1,3 mMol) $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dehydro-fusarinsäure-methylester (IIIb) wurden in 20 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 230 mg (1,3 mMol) N-Bromsuccinimid und 10 mg Dibenzoylperoxid versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Das Succinimid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Das leicht gelbliche Öl (270 mg) wurde in 10 ml Alkohol, welcher 2 g Kalilauge enthielt, gelöst und 64 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das ausgeschiedene Kaliumbromid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wurde mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das bräunliche, ölige Produkt wurde mit Aktivkohle in Äthanol entfärbt und im Kugelrohr bei 150°/0,06 Torr destilliert. Das krist. Destillat wurde im Hochvakuum sublimiert, Smp. 105–106°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 68,56 H 5,18% Gef. C 68,79 H 5,23%

Dehydrofusarinsäure (VI): In einem 250-ml-Dreihalskolben mit CO_2 -Kühler und Überdruckventil wurden 100 ml Ammoniak kondensiert. Dazu wurde 1 g Natrium gegeben und während 30 Min. reagieren gelassen. Das Ammoniak wurde in einen zweiten Dreihalskolben destilliert, der je 10 mg Natriumperoxid und Eisen(III)-nitrat, sowie 500 mg (22 mMol) Natrium enthielt. Nach 1 Std. war die Umsetzung zu Natriumamid beendet. Zur gut gerührten Natriumamidlösung wurden portionenweise 1,3 g (10 mMol) 5-Methyl-2-picolinsäure (V) gegeben, wobei sich die Lösung sofort rot färbte. Nach 10 Min. wurde tropfenweise 1,9 g (25 mMol) Allylchlorid zugesetzt. Nach 2-stündiger Reaktionszeit bei Zimmertemperatur wurde der CO_2 -Kühler durch ein Chlorcalciumrohr ersetzt und das Ammoniak über Nacht langsam abrauchen gelassen. Der weisse, kristalline Rückstand wurde in 20 ml Wasser aufgenommen, mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt, mit Chloroform ausgeschüttelt, der Chloroformextrakt mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der z. T. kristalline Rückstand wurde im Kugelrohr bei 140–160°/0,02 Torr destilliert und im Hochvakuum sublimiert: 890 mg (51%) Dehydrofusarinsäure (VI), Smp. 121°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 67,78 H 6,26% Gef. C 67,72 H 6,36%

Methylester VIa: 155,1 mg (0,88 mMol) Dehydrofusarinsäure (VI) wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 1 ml konz. Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Mischung wurde eingedampft, in Wasser aufgenommen und mit 2N Natronlauge auf pH 7 eingestellt. Diese Lösung wurde mit Chloroform extrahiert. Der Methylester VIa, 130,2 mg (78%) farbloses Öl, wurde im Kugelrohr bei 110–120°/0,1 Torr destilliert.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 69,08 H 6,85% Gef. C 68,61 H 6,80%

Dehydro-fusarinsäure-amid VIIb: 100 mg (0,5 mMol) Methylester VIa wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 10 ml konz. wässrigem Ammoniak über Nacht geschüttelt. Dann wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde bei 110°/0,05 Torr sublimiert: 67 mg (73%) weisse Kristalle, Smp. 147–148°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ Ber. C 68,16 H 6,86% Gef. C 68,29 H 6,85%

Fusarinsäure: analog der Dehydrofusarinsäure (VI) hergestellt. Aus 1,3 g (10 mMol) 5-Methylpicolinsäure (V) und 1,6 g (20 mMol) Propylchlorid wurden 53 mg (3%) Fusarinsäure (I) vom Smp. 99–100° erhalten, Misch-Smp. mit authentischer Fusarinsäure ohne Depression.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese der natürlichen Dehydrofusarinsäure (VI) gelang in guter Ausbeute durch Alkylierung der leicht zugänglichen 5-Methyl-2-picolinsäure (V) mit Allylchlorid. Die unnatürliche $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dehydrofusarinsäure (III), sowie die Bis-dehydrofusarinsäure (VII) wurden nach Modell-Versuchen am 3-Butyl-pyridin (Ia) gemäss Formelschema aus Fusarinsäure (I) hergestellt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

76. Sarcostin, vermutliche Struktur. Vorläufige Mitteilung¹⁾

Glykoside und Aglykone, 248. Mitteilung²⁾

von K. A. Jaeggi, Ek. Weiss und T. Reichstein

(18. I. 63)

Aus *Sarcostemma australe* R. BR. (*Asclepiadaceae*) isolierten CORNFORTH & EARL³⁾ erstmals ein krist. Aglykon $C_{21}H_{34}O_6 + H_2O$, das sie Sarcostin nannten. Der Stoff ist in der Pflanze in Form von Esterglykosiden enthalten. Er wurde seither in ähnlicher Bindung auch in anderen *Asclepiadaceen*⁴⁾ aufgefunden. In dieser Pflanzenfamilie wurden auch weitere Esterglykoside mit anderen Geninen beobachtet, die chemisch mit Sarcostin wahrscheinlich oder sicher nahe verwandt sind. Dazu gehören die krist. Drevogenine⁵⁾ aus *Dregea volubilis*, das amorphe «Kondurangogenin» (ein Gemisch)⁶⁾ aus *Marsdenia condurango* REICHB., vielleicht das amorphe

¹⁾ Auszug aus Diss. K. A. JAEGLI, Basel 1963.

²⁾ 247. Mitt.: M. L. LEWBART *et al.*, *Helv.* 46, 517 (1963).

³⁾ J. W. CORNFORTH & J. C. EARL, *J. chem. Soc.* 1939, 737.

⁴⁾ a) *Asclepias glaucophylla* SCHLECHTER, Diss. J. M. NASCIMENTO, Basel 1959; J. M. NASCIMENTO, H. JÄGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 661 (1959); b) *Pachycarpus lineolatus* (DECNE) BULLOCK, E. ABISCH, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1014 (1959); c) *Cynanchum caudatum* MAX., H. MITSUHASHI & Y. SHIMIZU, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* 8, 565 (1960); d) *ibidem*, *ibid.* 10, 725 (1962); e) H. MITSUHASHI, T. HIROSHIGE, I. TAKEMORI, Y. SHIMIZU, T. NOMURA & E. YAMADA, *ibid.* 10, 818 (1962); f) *Marsdenia tomentosa* DECNE, H. MITSUHASHI, I. TAKEMORI, Y. SHIMIZU, T. NOMURA & E. YAMADA, *ibid.* 10, 804 (1962); g) *Metaplexis japonica* MAKINO, H. MITSUHASHI, T. NOMURA, Y. SHIMIZU, I. TAKEMORI & E. YAMADA, *ibid.* 10, 811 (1962).

⁵⁾ R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 721 (1954); zur Formulierung vgl. p. 1028–1029 bei E. ABISCH *et al.*^{4b)}.

⁶⁾ a) F. KORTE, *Chem. Ber.* 88, 1527 (1955) und frühere Lit. daselbst; b) F. KORTE & I. KORTE, *Z. Naturforsch.* 10b, 223 (1955); c) F. KORTE & H. WEITKAMP, *Chem. Ber.* 89, 2669 (1956); d) F. KORTE & J. RIPPAHN, *Liebigs Ann. Chem.* 627, 58 (1959); e) F. KORTE, H. BARKEMEYER & I. KORTE, *Neuere Ergebnisse der Chemie pflanzlicher Bitterstoffe*, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 17, 124 (1959), bes. p. 135–137.