

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitteilung: M. SCHERRER-GERVAI, L. GSELL & CH. TAMM, *Helv.* **52**, 142 (1969).
 [2] a) CH. TAMM & A. GUBLER, *Helv.* **42**, 473 (1959); b) M. OKADA, M. MASUNUMA & Y. SAITO, *J. Pharmac. Soc. (Jap.)* **85**, 1092 (1965).
 [3] M. SCHÜPBACH & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2217 (1964).
 [4] M. SCHÜPBACH & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2225 (1964).
 [5] O. HANČ, A. ČAPEK & B. KAPAČ, *Folia Microbiologica* **6**, 392 (1961); V. SCHWARZ, M. ULRICH & K. SYHORA, *Steroids* **4**, 645 (1964).
 [6] Y. NOZAKI, H. ISHII, T. OKUMURA, «Collection of Lectures Commemorating the Inauguration of the New Shionogi Research Laboratory Building», p. 227, Shionogi & Co. Ltd, Fukushima-ku, Osaka, Japan (1963).
 [7] G. AMBRUS & G. WIX, *Acta chim. hung.* **55**, 99 (1968).
 [8] Y. NOZAKI, *Agr. biol. Chemistry (Jap.)* **25**, 884, 890 (1961).
 [9] T. OKUMURA, Y. NOZAKI & D. SATOH, *Chem. pharmaceut. Bull.* **11**, 1340 (1963); **12**, 1143 (1964).
 [10] Y. NOZAKI, E. MASUO & D. SATOH, *Agr. biol. Chemistry (Jap.)* **26**, 399 (1962).
 [11] M. KOTAKE & K. KUWADA, *Sc. Inst. physic. chem. Research (Tokio)* **36**, 106 (1939); vgl. C. 1939 II, 1681; K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **24**, 222 (1949); K. MEYER, *Helv.* **32**, 1238 (1949).
 [12] E. TITUS, A. W. MURRAY & H. E. SPIEGEL, *J. biol. Chemistry* **235**, 3399 (1960); H. ISHII, Y. NOZAKI, T. OKUMURA & D. SATOH, *J. pharmaceut. Soc. (Jap.)* **80**, 1150 (1960); G. JUHASZ & CH. TAMM, *Helv.* **41**, 1063 (1961).
 [13] K. MEYER, *Helv.* **35**, 2444 (1952); H. LINDE & K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **33**, 327 (1958); H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **42**, 807 (1959).
 [14] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1964**, 39.
 [15] L. GSELL & CH. TAMM, *Helv.* **52** (1969), im Druck.
 [16] P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **45**, 1041 (1962).
 [17] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
 [18] E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1967; K. RANDEARTH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 [19] D. LAWDAY, *Nature* **170**, 415 (1952); P. ZOLLER & CH. TAMM, *Helv.* **36**, 1744 (1953); H. R. URSCHLEDER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 883 (1955); R. BOLLIGER & K. MEYER, *Helv.* **40**, 1659 (1957).

15. Synthese der Purpurin-8-carbonsäure; Beitrag zum Boletol-Problem

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von A. Bräm²⁾ und C.H. Eugster

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(3. XII. 68)

Zusammenfassung. Eine neue und in bezug auf die Stellung der Substituenten eindeutige Synthese von Methoxybenzanthronen wird beschrieben. Oxydativer Abbau an 1,8,10,11-Tetramethoxybenzanthron führte zu 5,7,8-Trihydroxy-anthrachinon-1-carbonsäure; an 1,8,11-Trimethoxybenzanthron zu 5,8-Dihydroxyanthrachinon-1-carbonsäure. 5,7,8-Trihydroxy-anthrachinon-1-carbonsäure ist weder mit «Boletol» noch mit «Isoboletol» von KÖGL & DEIJS identisch.

Erneute Isolierung der mit Oxydasen blau werdenden Farbstoffe aus *Boletus satanas*, *B. luridus* und *B. calopus* gab kein «Boletol», sondern in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren *Variiegatsäure* (Luridussäure) und weitere Verbindungen.

Boletol ist vorderhand als Naturprodukt zu streichen.

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

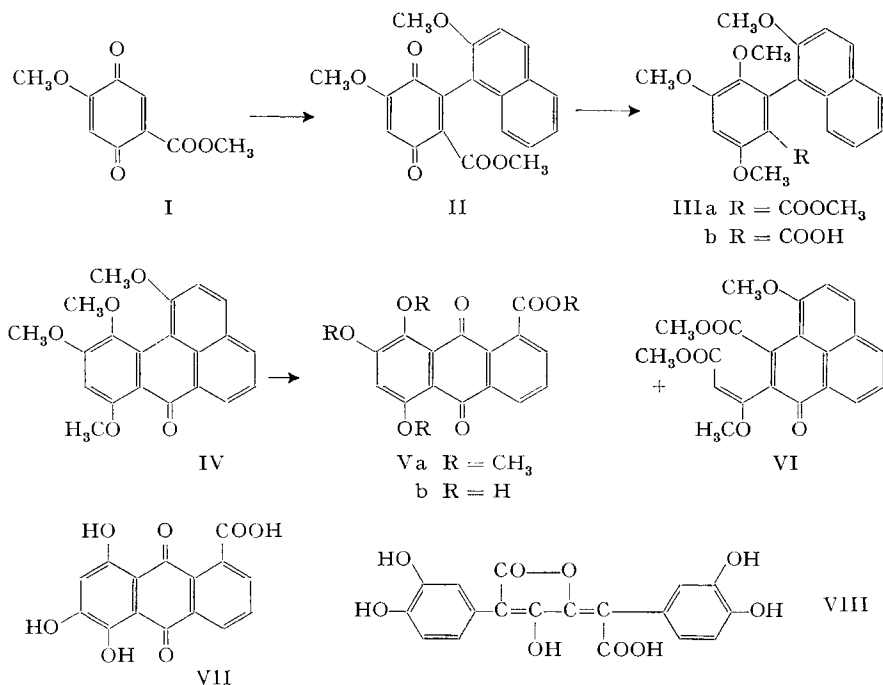
²⁾ Dissertation A. BRÄM, Universität Zürich, in Vorbereitung.

Negativ substituierte Benzo- und Naphtochinone, z. B. Acetyl-, Cyan-, Methoxycarbonyl-benzochinon, können mit zahlreichen Substraten unter C–C-Verknüpfung reagieren, z. B. mit Furanen [1a, b], Thiophenen [1b], Pyrrolen [2], Enolen [3], Enoläthern [4], Phenolen und Phenoläthern [5a, b], sowie mit gewissen aromatischen Kohlenwasserstoffen [5b] und Carbanionen [6]²⁾.

Gestützt auf diese Eigenschaft haben wir eine neue und in bezug auf die Stellung der Substituenten *eindeutige* Synthese von substituierten Anthrachinoncarbonsäuren entwickelt. Diese sei am Beispiel der *Purpurin-8-carbonsäure* (5,7,8-Trihydroxyanthrachinon-1-carbonsäure) erläutert.

5-Methoxy-*p*-benzochinon-2-carbonsäure-methylester (I) [7] reagierte mit β -Naphtholmethyläther in elektrophiler Substitutionsreaktion (Benzol als Lösungsmittel, Trifluoressigsäure als Katalysator) in α -Stellung. Nach oxydativer Aufarbeitung (Ag_2O) wurde tiefrotes II in 61% Ausbeute erhalten (Smp. 176–177°; ν_{max} (CHCl_3) 1739, 1684, 1646, 1608 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Ather}}$ 230, 269, 278 S, 291 S, 320, 332, 445 nm; NMR. (d_6 -Aceton) δ 3,33, 3,86, 3,93 (3 OCH_3), 6,23 (s, Chinonproton), 7,26–8,07 (m, 6 ar. Protonen))³⁾.

Die analoge Reaktion mit 6-Methoxy-*p*-benzochinon-2-carbonsäure-methylester [7] mittels BF_3 -Ätherat als Katalysator gab in geringerer Ausbeute die zu II isomere Verbindung (tiefrote Kristalle, Smp. 178,5–179°; ν_{max} (CHCl_3) 1739, 1678, 1647, 1608 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Ather}}$ 229, 267, 278 S, 290 S, 319, 329, 465 nm; NMR. (d_6 -Aceton) δ 3,35, 3,86, 3,93 (3 OCH_3), 6,27 (s, Chinonproton), 7,27–8,07 (m, 6 ar. Protonen)).



³⁾ S = Schulter

Reduktive Methylierung von II (Aceton/H₂O, Na₂S₂O₄, (CH₃)₂SO₄, KOH) führte zu IIIa (90%; farblos, Smp. 155°) und energische Verseifung mittels 40-proz. NaOH zu IIIb (86%, farblos, Smp. 189–190°). Intramolekulare Acylierung mit Polyphosphorsäure oder in HF_{fl.} (wasserfrei) gab 1,8,10,11-Tetramethoxybenzanthron (IV; 77%, gelbe Blättchen, Smp. 170–171°; ν_{max} (KBr) 1646, 1618, 1580 cm⁻¹; λ_{max}^{Ather} 222, 262, 287, 352, 405 nm; NMR. (60 MHz, d₆-Aceton) 3,52, 3,98, 4,02, 4,07 (4 Methoxylsinglette), 6,88 (s, 1H), 7,42–8,38 (m, 5H).

Nebenprodukt der intramolekularen Cyclisation ist 8-Hydroxy-1,10,11-trimethoxy-benzanthron (zinnoberrrote Kristalle; Smp. 140–140,5°; ν_{max} (CHCl₃) 1627, 1593 S, 1580 cm⁻¹; λ_{max}^{Ather} 226, 269, 298 S, 371, 449 nm; NMR. (60 MHz, d₆-Aceton) 3,56, 4,02, 4,13 (3 OCH₃), 6,64 (s, 1 ar. Proton), 7,49–8,53 (m, 5 ar. Protonen), 14,03 (s, OH geb.). Chromsäureabbau an IV in 80-proz. Essigsäure spaltete vorwiegend die 10,11-Bindung, wobei direkt der Dimethylester VI als Hauptprodukt entstand (37%; hellgelbe Blättchen, Smp. 210–210,5°; ν_{max} (KBr) 1742, 1717, 1647, 1623, 1585, 1570 cm⁻¹; $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 255 S, 263, 307 S, 320, 411 S, 428, 456 S nm; NMR. (60 MHz, CDCl₃) 3,54, 3,82, 3,87, 3,98 (4 OCH₃), 5,45 (s, Vinyl-H), 7,13–8,66 (m, 5 ar. Protonen)).

Der gewünschte Abbau zur Anthrachinoncarbonsäure gelang mit KMnO₄ (H₂O/*t*-Butanol, MgSO₄) oder besser mit NaJO₄/KMnO₄, K₂CO₃ in *t*-Butanol/H₂O, wobei nach Veresterung der sauren Anteile Va in 30% Ausbeute anfiel (gelbe Nadeln, Smp. 222–222,5°; ν_{max} (KBr) 1724, 1669, 1586, 1560 cm⁻¹; $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 241, 265, 295 S, 408 nm; NMR. (100 MHz, CDCl₃) δ 3,90, 3,97, 4,00, 4,03 (4 Methoxylsinglette), 6,80 (s, 1H), 7,71 (*d*, 2H), 8,29 (*t*, 1H)).

Entmethylierung von Va mit HBr (48-proz. in H₂O)/Eisessig lieferte die gesuchte Purpurin-8-carbonsäure (Vb; 90%, rote Nadeln, Smp. > 300° (Zers.); ν_{max} (KBr) 1704, 1616, 1572 cm⁻¹; $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 252, 290 S, 459 S, 483, 516 S, 553 S nm; NMR. (100 MHz, d₆-DMSO) 6,70 (s, 1 ar. Proton), 7,77–8,36 (m, 3 ar. Protonen), 12,76 (breit, Hydroxylproton), 13,30 (s, 2 OH gebunden); MS.: Molekular-Ion bei *m/e* 300, wichtige Fragment-Ionen bei *m/e* 282 (*M* – 18) und 254 (*M* – 46).

Eine analoge Synthese, ausgehend von *p*-Benzochinoncarbonsäure-methylester, ergab die Chinizarin-5-carbonsäure (5,8-Dihydroxy-anthrachinon-1-carbonsäure) (Smp. > 263° (Zers.); ν_{max} (KBr) 1701, 1623, 1572 cm⁻¹; $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 225, 247, 278, 328, 456 S, 480, 500 S, 513 S, ~570 nm; NMR. (100 MHz, d₆-DMSO) 7,47 (s, 2 ar. Protonen), 7,82–8,39 (m, 3 ar. Protonen) 12,33 und 12,60 (2 s, je 1 OH geb.).

Purpurin-8-carbonsäure sollte entweder mit Boletol oder Isooletol identisch sein, für die seit den Untersuchungen von KÖGL & DEIJS [8a] Strukturen Vb oder VII gelten. Boletol ist von diesen Autoren aus *Boletus satanas* LENZ, *B. luridus* FR. und *Xerocomus badius* (FR.) KÜHN. isoliert und durch eingehend beschriebene Abbaureaktionen als eine der beiden isomeren Purpurincarbonsäuren Vb oder VII charakterisiert worden. Ein Gemisch von Boletol und Isooletol wurde von denselben Autoren synthetisch erhalten [8b] und angeblich durch Chromatographie an Al₂O₃ (*sic!*) getrennt. Zum Vergleich standen uns kleine Substanzproben der Originalpräparate zur Verfügung⁴⁾, welche mit «Boletol nat.», «Boletol synth.», «Isooletol synth.» bezeichnet waren. Sie erwiesen sich untereinander als sehr ähnlich zusammengesetzte Gemische:

⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. C. A. SALEMINK, Utrecht, für die lebenswürdige Überlassung dieser Präparate.

In Dünnschichtchromatogrammen waren mehrere gefärbte Flecke erkennbar, von denen aber keiner mit unserer Purpurin-8-carbonsäure identisch war; die Elektronenspektren zeigten mit $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 230, 250, 278 S, 370, 460 S, 484, 505 S, 516 S, ca. 570 nm (sogenanntes «Boletol nat.») mehr Ähnlichkeit mit Chinizarin-5-carbonsäure als mit Vb; alle Massenspektren der 3 KÖGL'schen Präparate wiesen Pike bei m/e 376 und 284 (Molekular-Ion der Chinizarincarbonsäure), jedoch keinen bei m/e 300 (Purpurin-8-carbonsäure) auf. Auch aus Dünnschichtchromatogrammen war auf die Anwesenheit von viel Chinizarin-5-carbonsäure in allen drei Präparaten zu schliessen⁵⁾.

Somit ist keines der KÖGL'schen Präparate mit unserer Purpurin-8-carbonsäure identisch.

Boletol wurde von KÖGL für die auffällige Blaufärbung verantwortlich gemacht, welche zahlreiche *Boletus*-Arten bei Verletzungen des Fruchtfleisches zeigen. Es handelt sich um eine enzymatische Reaktion, welche auch mit Oxydasen des Kartoffelpress-Saftes nachgeahmt werden kann.

Unsere Purpurin-8-carbonsäure zeigt diese Reaktion nicht; nach STEGLICH [9] tritt sie auch am Synthesegemisch (Vb + VII) nicht ein.

Wir haben deshalb versucht, «Boletol» aus *B. satanas*, *B. luridus* und *B. calopus* FR. erneut zu isolieren, wobei moderne chromatographische Verfahren (SiO_2), wie auch die Originalvorschrift von KÖGL & DEIJS [8a] zur Anwendung gelangten. Als Hauptfarbstoff haben wir anstelle von Boletol *Variiegatsäure* (VIII) [10]⁶⁾ erhalten (kristallisiertes, gelbes Tetraacetat-dilacton). Sie gibt die intensive Blaufärbung mit Oxydasen [9] [10]. Auch unter den gelben und roten Nebenfärbstoffen wurde kein «Boletol» festgestellt. Vermutlich gehören diese Verbindungen ebenfalls zum Pulvin-säuretyp (vgl. [9]).

Unsere Ergebnisse betreffend das natürliche Vorkommen von «Boletol» in *B. satanas*, *B. luridus* und *B. calopus* decken sich in jeder Hinsicht mit den neuesten Befunden von EDWARDS & ELSWORTHY [10] an *Suillus* (*Ixocomus* QUÉL.) *variegatus* (SOW. ex FR.) KUNTZE sowie von STEGLICH *et al.* [9] an *B. erythropus* FR., *B. calopus* und *X. chrysenteron* (BULL. ex ST. AMANS). Auch diese Autoren konnten nur Pulvin-säurederivate, jedoch kein «Boletol» feststellen.

Für das Vorkommen von Purpurin-5-carbonsäure, bzw. Purpurin-8-carbonsäure in der Natur («Boletol») fehlen demnach heute einwandfreie Befunde⁷⁾.

Diese Arbeit wurde vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Gesuch Nr. 4176) unterstützt, wofür wir danken. A. B. dankt dem STIPENDIENFONDS DER SCHWEIZERISCHEN CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Gewährung eines Stipendiums. Wir haben ferner zu danken den Herren PD. Dr. M. HESSE (Massenspektren), Prof. W. v. PHILIPSBORN, Dr. C. MAYER, dipl. chem. T. WINKLER (NMR.-Spektren) sowie H. FROHOFFER (Analysen und IR.-Spektren). Herr Dr. W. STEGLICH, TH München, danken wir für die freundliche Überlassung einer Vergleichsprobe des Synthesegemisches von Vb + VII.

- ⁵⁾ STEGLICH *et al.* [9] haben die Boletol-Isoboletol-Synthese von KÖGL & DEIJS [8b] nachgearbeitet und am nichtgetrennten Gemisch der Purpurin-5- und Purpurin-8-carbonsäure $\lambda_{max}^{Alkohol}$ 467, 490, 520 nm und in Massenspektren die zu erwartenden Ionen mit m/e 300, 282, 254 usw. festgestellt. Die Daten stehen in guter Übereinstimmung mit denen von Vb.
- ⁶⁾ Priorität hätte eigentlich der Name *Luridussäure*, da es sich bei der von BOEHM [11] aus *B. luridus* isolierten Säure um dieselbe Substanz gehandelt hat, vgl. auch GABRIEL [12].
- ⁷⁾ Hingegen kommt Purpurin-3-carbonsäure (Pseudopurpurin) im Krapp (*Rubia tinctorum* L.) vor [13].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) C. H. EUGSTER & P. BOSSHARD, *Helv.* 46, 815 (1963); b) P. BOSSHARD, S. FUMAGALLI, R. GOOD, W. TRUEB, W. v. PHILIPSBORN & C. H. EUGSTER, *Helv.* 47, 769 (1964); N. BAUMANN, S. FUMAGALLI, G. WEISGERBER & C. H. EUGSTER, *Helv.* 49, 1794 (1966).
- [2] E. F. FRAUENFELDER, Diplomarbeit, Universität Zürich 1967.
- [3] S. FUMAGALLI, Dissertation, Universität Zürich 1966.
- [4] C. H. EUGSTER & P. KUSER, *Chimia* 18, 358 (1961).
- [5] a) P. KUSER, Dissertation, Universität Zürich 1967; E. SCHLEUSENER, Dissertation, Universität Zürich, in Vorbereitung; b) M. Inderbitzin, Diplomarbeit, Universität Zürich 1968.
- [6] W. TRUEB, Dissertation, Universität Zürich 1966.
- [7] M. F. ANSELL, J. W. LOWN, D. W. TURNER & D. A. WILSON, *J. chem. Soc.* 1963, 3036.
- [8] a) F. KÖGL & W. B. DEIJS, *Liebigs Ann. Chem.* 10, 515 (1935); b) *ibid.* 515, 23 (1935).
- [9] W. STEGLICH, W. FURTNER & A. PROX, *Z. Naturforsch.* 23b, 1044 (1968).
- [10] R. L. EDWARDS & G. C. ELSWORTHY, *Chem. Comm.* 1967, 373.
- [11] R. BOEHM, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 19, 60 (1885).
- [12] M. GABRIEL, Thèse, Université de Lyon, 1965.
- [13] A. R. BURNETT & R. H. THOMSON, *J. chem. Soc.* 1968, 2437.

16. Notiz über Radikal-Ionen des 3,6-Dimethyl-1,2,4,5-tetrazins und seines 1,4-Dihydroderivats

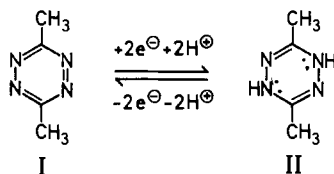
von F. Gerson^{1a)} und W. Skorianetz^{1b)}

Laboratorium für Organische Chemie und
Technisch-Chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(7. XII. 68)

Summary. Paramagnetic solutions of 3,6-dimethyl-1,2,4,5-tetrazine and its 1,4-dihydroderivative in aqueous bases and acids have been investigated by ESR. spectroscopy.

Im Laufe von Untersuchungen über die Chemie der Alkylderivate des 1,2,4,5-Tetrazins wurde die überraschend leichte Bildung von Radikal-Ionen beobachtet [1]. In der vorliegenden Notiz berichten wir über ESR.-Untersuchungen an Radikal-Ionen des 3,6-Dimethyl-1,2,4,5-tetrazins (I) und seines 1,4-Dihydroderivats (II), die ein Redox-System bilden.



In diesem Redox-System ist I mit 6 π -Elektronen der Elektronen-Akzeptor (polarographisches Halbstufenpotential: $E_{1/2} = -0,23$ V relativ zur Quecksilber-Anode; Lösungsmittel: 50-proz. Äthanol; Leitsalz: Lithiumchlorid), während II mit 8 π -Elektronen die Rolle des Elektronen-Donators zukommt. Die ausserordentlich grosse

¹⁾ Gegenwärtige Adressen: a) Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel, b) Institut de Chimie Physique de l'E.P.U.L., Lausanne.