

Meinem verehrten Lehrer, Herrn
Prof. Dr. H. Brockmann danke ich für die
Hilfe und vielfache Anregung, die er
mir bei der Anfertigung dieser Arbeit
angedeihen liess.

Maximilian Lindeborn!

Gießen, 9. 9. 57.

Trimpfen.

Inhalt.

I.	Einleitung	Seite 3
II.	Wege zum Aufbau des Hypericins	4
III.	Synthese des Hypericins über das 2,2'-Dimethyl-4,4',5,5',7,7'-hexa- methoxy-1,1'-dianthrachinonyl	6
IV.	Modellversuche zur reduktiven Ver- knüpfung zweier Moleküle des Emodinanthron-9-trimethyläthers	21
V.	Diskussion der Ergebnisse	27
	Beschreibung der Versuche	29
	Literaturverzeichnis	47/48

Synthese des Hypericins

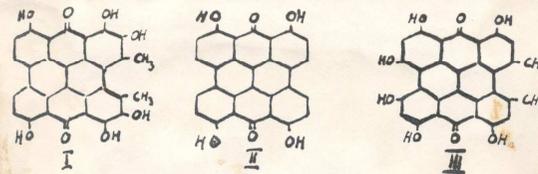
Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Göttingen.

Vorgelegt
von
Friedhelm Kluge
aus Aurich.

I. Einleitung.

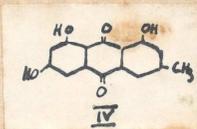
Der rote Preßsaft aus den Blüten von *Hypericum perforatum* enthält den Farbstoff Hypericin, das photodynamisch wirksame Prinzip dieser Pflanze. Die analytischen Arbeiten von H. Brockmann¹⁾ und seinen Schülern hatten in den ersten Jahren für das Hypericin die Konstitution I nahegelegt. Diese Formel gründet sich im wesentlichen auf folgende Befunde: Bei der Zinkstaubdestillation liess sich Anthrodianthren isolieren¹⁾ und bei der reduzierenden Acetylierung entstand ein blaues Heptaacetoxydimethylnaphthodianthren^{2b)}. Das Vorhandensein von vier α -ständigen OH-Gruppen wurde u.a. durch den Vergleich der Absorptionsbanden des Acetborsäureesters von Hypericin mit dem von 4, 5, 4', 5'-Tetraoxynaphthodianthron II sichergestellt²²⁾. Spätere Arbeiten aus derselben Schule²⁾ liessen aber in zunehmendem Masse die Formel III als die Richtige erscheinen. Nur diese Formel mit den beiden nicht α -ständigen OH-Gruppen in 7, 7'-Stellung erklärt die Tatsache, dass das acetylierend reduzierte Hypericin kurzweiliger absorbiert als das durch acetylierende Reduktion erhaltene Produkt aus 4, 5, 4', 5'-Tetraoxynaphthodianthron II. Denn, wie von A. Dollars^{2b)} am 2, 2'-Dioxynaphthodianthron gezeigt wurde, bewirkt die sterische Behinderung der 7, 7'-ständigen OH-Gruppen eine Verschiebung der Absorptionsbanden zum Kurzweiligen.

Die sonst gebräuchliche Methode, durch Abbaureaktionen eine Konstitution zu ermitteln, brachte beim Hypericin keinen Erfolg. Zum endgültigen Beweis kann also nur die Synthese führen. Gleichzeitig ergibt sich durch die Aufklärung des Hypericins auch ein entscheidender Beitrag zur Erforschung des zweiten bisher bekannten photodynamischen Farbstoffes, des Fagopyrins^{2c)} aus den Buchweizenblüten.



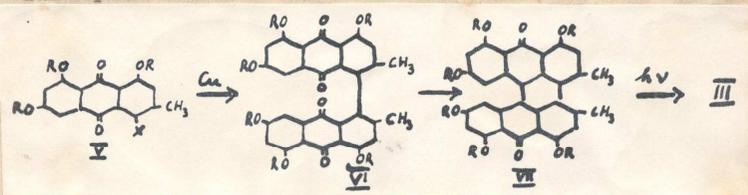
II. Wege zum Aufbau des Hypericins .

Ich hatte die Aufgabe, die Verbindung III zu synthetisieren und so die Konstitution zu beweisen. Die Synthese läuft auf eine Kondensation des Frangula-emodins IV hinaus, das im Rhabarber vorkommt und dessen Konstitution von R. Adams und Mitarbeiter (3a u.b) durch Synthese gesichert ist.



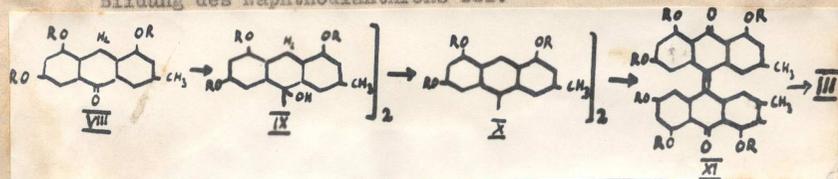
Für diese Kondensation kommen folgende drei Wege in Betracht:

1. Umsetzung eines α -Halogen-Emodintrimethyläthers V zum Dianthrachinonyl VI nach Ullmann (4,5) mit nachfolgender Reduktion zum Helianthron VII und dessen Photooxydation zum Naphthodianthron III.



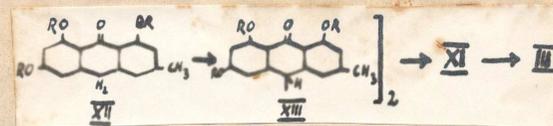
Dieser Weg wurde in vielen Fällen mit Erfolg zu Naphthodianthronsynthesen angewendet (22).

2. Reduktive Verknüpfung zweier Moleküle des Emodinanthron-9-trimethyläthers VIII über das Pinakon IX zum Dianthryl X, Oxydation zum Dianthron XI und photooxydative Bildung des Naphthodianthrons III.

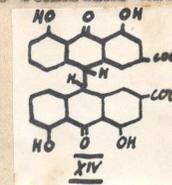


Dieser Weg wurde bisher nur auf das unsubstituierte Anthron und auf 3-Methylanthron-9 (7) angewendet, ferner auf einige Tetralone (8).

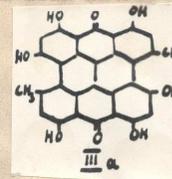
3. Oxydative Verknüpfung zweier Moleküle des Emodinanthron-10-trimethyläthers XII zum Dihydrodianthron XIII und weiter Oxydation über das Dianthron XI zum Naphthodianthron III.



Dieser Weg wurde von O. Dimroth (9) am Anthron selbst aufgefunden und vor kurzem von A. Stoll und Mitarbeiter (10) zur Synthese des Sennidins XIV angewendet.



Während die beiden letzten Wege in Redox-Reaktionen bestehen, deren sich die Pflanze vielleicht beim Aufbau des Hypericins bedient - Pinakone können in einigen Fällen durch Belichtung von Carbonylverbindungen entstehen (11) - liegen über den ersten Weg über die Ullmann-Reaktion für die präparative Darstellung von Naphthodianthronen mehr experimentelle Erfahrungen vor. Ausserdem verläuft dieser Weg völlig eindeutig, wogegen beim zweiten und dritten Verfahren mit der Entstehung der beiden Isomeren III und IIIa zu rechnen ist.

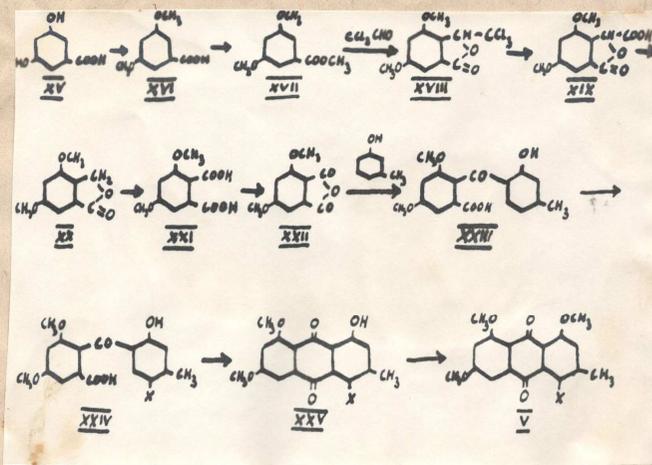


Ich schlug zunächst den ersten Weg ein, der zu Anfang unter Verwendung des Brom-Emodintrimethyläthers V (X=Br) fehlschlug, machte dann Versuche zum zweiten Weg und kam schliesslich auf das erste Verfahren zurück, das zunächst mit Chlor-Emodintrimethyläther V (X=Cl), dann auch mit dem Brom-Emodin-

trimethyläther V (X=Br), zum Erfolg führte. Die verschiedenen Verfahren wurden zuerst an den Modellsbstanz 1-Brom-4-Oxyanthrachinon, Anthron und 2-Methyl-4-Oxyanthron-9 studiert, die entweder gar keine oder nur einen Teil der Emodinsubstituenten am Anthracengerüst trugen und deshalb leichter zugänglich waren als die Substanzen mit Emodinsubstituenten. Denn letztere erforderten zu ihrer Synthese einen grossen Material- und Zeitaufwand. Im ganzen konnte ich feststellen, dass die Schwierigkeiten mit zunehmender Substitution der Modellsbstanz erheblich anwachsen, ja, dass der Einfluss von Substituenten manche Reaktionen in unerwarteter Weise unmöglich machte.

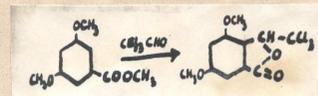
III. Synthese des Hypericins über das 2,2'-Dimethyl-4,4', 5,5',7,7'-hexamethoxy-1,1'-dianthracinonyl VI.

Die Synthese des 1-Brom-Emodintrimethyläthers V (X=Br) wurde nach den Arbeiten von G. D. Graves und R. Adams³⁾ sowie von W. K. Anselow und H. R. Aistrick¹²⁾ ausgehend von der 3,5-Dioxybenzoesäure XV über folgende Stufen durchgeführt:

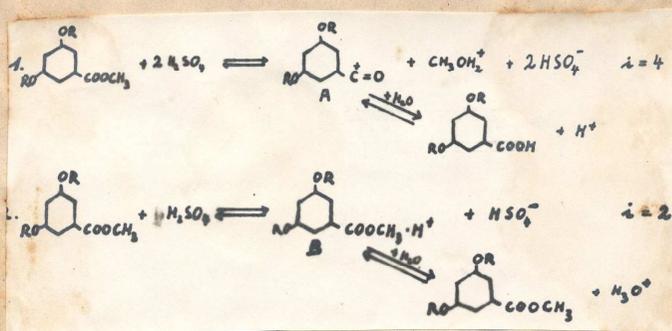


Als Ausgangsmaterial stand mir die 3,5-Dioxybenzoesäure zur Verfügung. Ihre Verätherung und Veresterung wurde zunächst nach C. Bülow und G. Riess¹³⁾ vorgenommen und zwar die Verätherung mit Dimethylsulfat bei 70°, die Veresterung der erhaltenen 3,5-Dimethoxybenzoesäure mit Methanol unter Schwefelsäurezusatz. Diese Reaktionen verlaufen bei kleineren Ansätzen glatt, bei grösseren werden aber in der ersten Reaktion neben der gewünschten Dimethoxybenzoesäure grössere Mengen des Monomethyläthers und seines Esters, ausserdem auch schon etwas Dimethoxybenzoesäuremethyl-ester gebildet. So kommt es, dass man bei der Veresterung des Rohproduktes in der Hauptsache den 3-Oxy-5-methoxybenzoesäuremethyl-ester (Schmp. 97°) erhält. Viel besser verfährt man bei grösseren Ansätzen nach P. Mauthner¹⁴⁾, der die Methylierung bei Zimmertemperatur durchführt und sie durch Kochen beendet. Hierbei entsteht auch bereits etwas Dimethoxybenzoesäureester, der beim Umkristallisieren aus Methanol in der Mutterlauge bleibt und aus dieser nach Verdünnen mit Wasser ausgeäthert werden kann. Im übrigen wird die Dimethoxybenzoesäure in guter Ausbeute erhalten und kann mit methanolischer Salzsäure verestert werden.

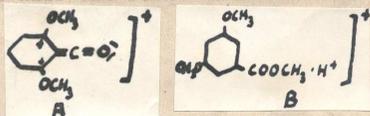
Die Einführung der zweiten Carboxylgruppe in den Ester XVII wird durch Kondensation mit Chloralhydrat nach P. F. Ritsch¹¹⁾ durchgeführt.



Über den Mechanismus dieser Reaktion lässt sich dann etwas sagen, wenn man erstens weiss, in welcher Form der Ester in Schwefelsäure, und zweitens, in welcher Form das Chloral vorliegt. Für den Ester kommen nach M. S. Newman¹⁶⁾ auf Grund von Versuchen mit 2,4,6-Trimethylbenzoesäureester zwei Möglichkeiten in Betracht, zwischen denen man experimentell unterscheiden kann, indem man den i-Faktor bestimmt oder die konz.-schwefelsaure Lösung des Esters in Wasser gießt. Erhält man dabei die Säure, so trifft das erste, erhält man den Ester, so trifft das zweite der folgenden Gleichgewichte zu:

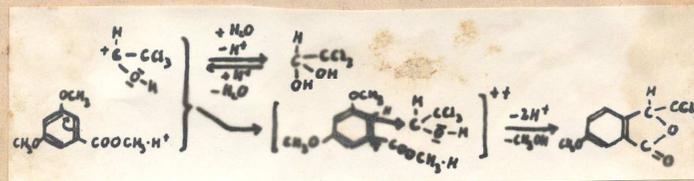


Das erste sollte gegenüber dem zweiten dann begünstigt sein, wenn die Ausbildung eines ebenen Moleküls durch Substituenten in den beiden o-Stellungen sterisch behindert, dagegen eine Abspaltung von OCH_3^- aus der $COOCH_3^-$ -Gruppe sterisch begünstigt ist. Im gleichen Sinne wirken sich auch die induktiven Eigenschaften von o-ständigen Substituenten 1. Ordnung aus, indem sie an dem C-Atom 1 eine negative Ladung induzieren und so die Stabilität des Ions A erhöhen. Diese Bedingungen sind nun im 3,5-Dimethoxybenzoesäureester gerade nicht erfüllt, so dass hier die Form B anzunehmen ist.



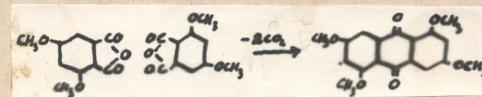
Dies wird dadurch bestätigt, dass der Ester in Schwefelsäure gelöst beim Eingießen in Wasser unverändert zurückerhalten wird. So ist durch das H^+ die elektronenspendende Wirkung der $COOCH_3$ -Gruppe und damit ihre m-dirigierende Wirkung geschwächt, so dass die elektrophile Substitution in o-Stellung stattfinden kann, die ja durch die beiden OCH_3 -Gruppen ohnehin ¹⁵ begünstigt ist. Hiermit stimmt überein, dass nach P. F r i t sch die Kondensation mit m-Oxybenzoesäureestern am besten verläuft.

Das Carbonyl-C-Atom des Chloralhydrates ist sicher in Schwefelsäure positiv geladen, die Substitution kann also folgendermassen stattfinden:



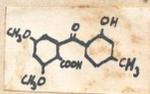
Wichtig ist es, bei der Kondensation mit Chloralhydrat von einem Ester XVII auszugehen, der nicht durch Substanz mit freien OH-Gruppen verunreinigt ist. Anderenfalls bekommt man ein harziges, fadenziehendes Rohprodukt, aus dem das Trichlormethylphthaleid XVIII durch Umkristallisieren aus Methanol nur unter beträchtlichen Verlusten zu erhalten ist.

Die Hydrolyse der Carbonsäure XIX, die Decarboxylierung zum Phthaleid XX und die Oxydation zur Phthalsäure XXI verlaufen glatt, bei den beiden letzten Stufen sind aber Ansätze über 40 g zu vermeiden. Der Behandlung der 3,5-Dimethoxyphthalsäure ist ein zu langes Trocknen des Rohproduktes bei erhöhter Temperatur schädlich: Bei einem Ansatz war das weisse, kristalline Rohprodukt, bei dem das anhaftende Wasser noch schwach HCl-haltig war, nach 12-stündigem Trocknen bei 110° gelb geworden, und bei der darauf folgenden Anhydrierung in kochendem Acetanhydrid ging ein erheblicher Teil nicht in Lösung und erwies sich durch seinen Schmelzpunkt von $233 - 235^\circ$ (unkorr.) als ein höhermolekulares Produkt, vermutlich 1,3,5,7'-Tetramethoxyanthrachinon ²³, dessen Schmelzpunkt bei 236° angegeben wird und das sich, ebenso wie das von mir erhaltene Produkt, in Schwefelsäure rotviolett löst. Vermutlich ist der Reaktionsverlauf folgender:



Auf die Kondensation des 3,5-Dimethoxyphthalsäureanhydrids XXII mit m-Kresol wandte ich viel Mühe an. Die von R. A d a m s ^{3a)} angegebene Ausbeute von 45% wurde in einer folgenden Arbeit ^{3b)} auf 20% berichtet. Diese Ausbeute erreichte ich jedoch erst, als ich mir die Erfahrungen von W. K. A n s l o w und H. R a i s t r i c k ¹²⁾ zunutze machte

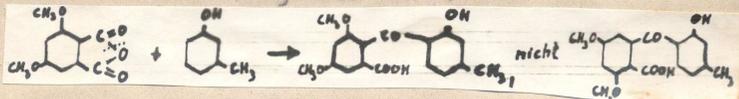
und die Reaktion sehr milde führte. Anderenfalls entstand oft als Hauptprodukt eine bei 164° schmelzende Säure, deren Analyse mir keinen Aufschluss über ihre Natur geben konnte. Sie ist jedenfalls nicht eine der isomeren Benzoylbenzoesäuren, etwa



deren Bildung auch unwahrscheinlich ist, wenn man beachtet, dass in Methoxyphthalimiden beim Hofmannschen Abbau diejenige der beiden C-N-Bindungen zuerst hydrolytisch gespalten wird, die zu einer OCH₃-Gruppe in p-Stellung liegt, so dass die Reaktion gemäss



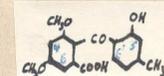
verläuft 17). Bei der Übertragung auf die Säureanhydrid-Gruppe in 3,5-Dimethoxyphthalsäureanhydriden ist hiernach im Verlauf der Friedel-Crafts-Reaktion eine Spaltung an derjenigen C-O-Bindung zu erwarten, deren C-Atom in p-Stellung zu einer OCH₃-Gruppe steht, also:



Eine Zerewitinoff-Bestimmung zeigte keinen aktiven Wasserstoff an, d.h. die Verbindung enthält keine OH-Gruppe mehr. Das Methylmagnesiumjodid reagierte aber unter Bildung einer gelben Substanz. Die Verbindung bildete ein gut kristallisierendes Na-Salz, das mit Salzsäure die ursprüngliche Substanz (Schmp. 164°) zurückbildete. Dies alles deutete auf eine laktonartige Struktur hin. Ich wendete keine weitere Arbeit zur Aufklärung dieser Verbindung auf.

Während die Bromierung der 3,5-Dimethoxy-2 (2'-Oxy-4'-methylbenzoyl) -Benzoesäure nach W. K. A n s l o w und H. R a i s t r i c k 12) glatt zu der Monobromverbindung führte, ergaben sich bei der Darstellung der entsprechenden Chlorverbindung, mit der ich zunächst in den späteren Stufen

leichter zum Ziele zu kommen hoffte, Schwierigkeiten. Die Bromierung ist leicht so zu leiten, dass nur ein Bromatom in das Molekül eintritt, ein zweites Bromatom tritt unter denselben Temperaturbedingungen erst bei Verwendung von zwei Molen Brom ein. Dies deutet darauf hin, dass der Unterschied in der Leichtigkeit des Eintritts beim ersten und beim zweiten Brom weniger auf unterschiedliche Aktivierungsenergien, als auf verschiedene Aktionskonstanten zurückzuführen ist, also auf sterische Faktoren, die für die Zahl der zur Reaktion führenden erfolgreichen Zusammenstösse verantwortlich sind. Diese Faktoren können bei der Bromierung wegen der Grösse der Bromatome ausschlaggebende Bedeutung haben, da in der Benzoylbenzoesäure XXIII die Substitution in 5' weniger sterisch behindert ist als in dem anderen noch freien Stellungen 4,6,6' oder 3', von denen R. A. d a m s 3a) die letzte als den Ort des zweiten Bromatoms annimmt.

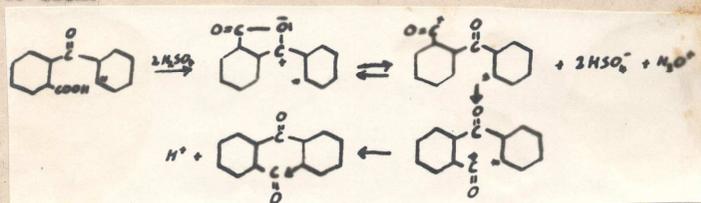


Dieser für die ausschliessliche Bildung der Monobromverbindung sehr günstige Faktor kann bei der Chlorierung nicht dieselbe grosse Bedeutung haben, da das Chloratom kleiner ist. Tatsächlich entstanden auch bei der Chlorierung, die unter den durch die Löslichkeit der Benzoylbenzoesäure gegebenen Konzentrationsbedingungen in Eisessig durchgeführt wurde, die Mono- und Dichlorverbindung nebeneinander. Wegen der sicher geringeren Aktivierungsenergie wurde bei der Chlorierung die Reaktionstemperatur niedriger gehalten als bei der Bromierung. Ausserdem wurde Ausgangsmaterial zurückgehalten. Die Trennung dieser drei Komponenten durch sehr langwierige fraktionierte Kristallisation aus Methanol gelang nur insofern, als ein Teil der Dichlorverbindung in ziemlich reinem Zustand erhalten wurde (Schmp. 238°). Aus einem Ansatz von 4,67 g der Benzoylbenzoesäure XXIII wurden 5,3 g Rohprodukt erhalten und hieraus wurden 736 mg dieser Dichlorverbindung abgetrennt. Die restlichen Kristallfraktionen wurden aus Chloroform umkristallisiert, wobei 2,35 g einer von 226-242° schmelzenden Fraktion erhalten wurden, aus welcher die Dichlorverbindung weitgehend beseitigt war.

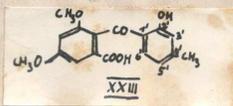
Diese Fraktion musste hauptsächlich aus ungefähr gleichen Teilen Monochlorverbindung und nichtchlorierten Ausgangsmaterial bestehen. In der später bestätigten Erwartung, dass die halogenfreie Benzoylbenzoesäure nicht am Anthrachinonringschluss teilnehmen wird, verzichtete ich auf eine weitere Reinigung der Monochlorverbindung. Beim Versuch, die Bildung des Dichlorproduktes dadurch herabzudrücken, dass man durch Wasserat langsame Zugabe der Chlorlösung die Chlorkonzentration stets sehr gering hält, erhielt ich nur Spuren an Chlorverbindung überhaupt.

Zu erwähnen ist noch eine bequeme qualitative Prüfung der anfallenden Kristallfraktionen auf Dichlorverbindung, die sich in Schwefelsäure violettstichig rot mit violetter Ablauffarbe löst, während die Ausgangssubstanz und die Monochlorverbindung orangefarben gelöst werden. Ähnlich verhalten sich die entsprechenden Bromverbindungen.

Der Ringschluss einer Benzoylbenzoesäure mit Schwefelsäure geht nach dem von W.S. Newman¹⁹⁾ diskutierten und gut gestützten Mechanismus als elektrophile Substitution so vor sich:



D.h. an dem mit * markierten C-Atom muss eine grosse Elektronendichte bestehen, wenn der Ringschluss leicht stattfinden soll. Das ist nun aber gerade in der 3,5-Dimethoxy-2 (3'-oxy-4'-methylbenzoyl)-benzoesäure nicht der Fall, weshalb in 3' oder in 5' ein Substituent erster Ordnung eingeführt werden muss, der die Wirkung der OH- und der CH₃-Gruppe überkompensiert und in 6'-Stellung die notwendige Elektronendichte erzeugt



R. A d a m s sieht das Gelingen des Ringschlusses mit der bromierten Benzoylbenzoesäure als sicheres Zeichen für den Eintritt

des Broms in 5' an. Das Brom könnte aber ebensogut in 3' eingetreten sein, dann würde es den Ringschluss auch ermöglichen. Ein Beweis der angegebenen Stellung des Broms wird erst durch die spätere Überführung in ein zum Helianthron reduzierbares Dianthrachinonyl erbracht.

Experimentell ist der Ringschluss eine nicht leicht zu führende Reaktion. Die sonst der Schwefelsäure oft überlegene Flußsäure als Ringschlussmittel versagt nach L.F.F. I e s e r¹⁹⁾ bei Benzoylbenzoesäure. Das Ergebnis von R. A d a m s^{3b)}, dass 7%iges Oleum unter Borsäurezusatz den Ringschluss am besten bewerkstelligt, findet z.T. seine Erklärung in der Arbeit von K. L a u e r und R. O d a²⁰⁾, die sehr eindrucksvoll durch kinetische Messungen zeigen, dass die sulfurierende Wirkung von Oleum bei 5 - 8% SO₃-Gehalt minimal ist, im Gegensatz zu schwächerem oder stärkerem Oleum. Nach meinen Erfahrungen ist der Borsäurezusatz vorteilhaft erheblich stärker zu bemessen, als von R. A d a m s angegeben wird. Wichtig ist, die Temperatur nicht über 100° steigen zu lassen, da sonst Entmethylierung oder sogar Ersatz des Broms durch Hydroxyl eintreten kann, wie es A n s l o w und R a i s t r i c k¹²⁾ bei der Catenarin-Synthese ausnutzen.

Die Methylierung des 1-Hlg-2-methyl-4-oxy-5,7-dimethoxyanthrachinons XXV wurde nach dem für α-Oxy-Gruppen bewährten Verfahren über das Kaliumsalz mit Dimethylsulfat in 92%iger Ausbeute durchgeführt^{2a)}. Dabei wurde die Bromverbindung leicht rein erhalten, während die chromatographische Adsorption der Chlorverbindung keine Abtrennung der Dichlorverbindung bewirkte, was ja bei dem geringen Einfluss von Halogen auf die Adsorbierbarkeit zu erwarten war.

Um mit dem 1-Brom-Emodin-dimethyläther XXV die Ullmann-Reaktion durchführen zu können, war es notwendig, die noch freie α-OH-Gruppe in geeigneter Weise zu schützen. Hierfür kamen entweder eine Benzoylierung, wie sie A. G. P e r k i n⁵⁾ in ähnlichen Fällen angewendet hat, oder eine Methylierung in Frage.

Ich studierte die Ullmann-Reaktion am 1-Brom-4-oxy-anthraquinon²¹⁾ als Modell und zwar zunächst an der benzoylierten Verbindung. Sie wurde mit aktivierter Cu-Bronze, mit Raney-Kupfer und mit Molekularsilber mit und ohne Lösungsmittel

bei verschiedenen Temperaturen versucht und führte nur in einem Fall zu einer kleinen Menge einer dunkelroten Substanz, die schon wegen ihrer tiefen Farbe kein 1,1'-Dianthrachinonyl sein kann und dementsprechend mit Kupfer in Schwefelsäure kein Helianthron ergab.

Ebenso wurden mit dem methylierten 1-Brom-4-oxy-anthrachinon²¹ Versuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, u.a. wurde auch die Vorschrift von A. E c k e r t und J. H a m p e l.^{5e)} nachgearbeitet. Im Gegensatz zu diesen Autoren erhielt ich keine braungelben Kristalle, sondern lange gelbe Nadeln (Schmp. 295-298°). Während E c k e r t und H a m p e l aus ihrer Substanz mit Kupfer in Schwefelsäure ein Helianthron bekamen, das sie allerdings nicht näher charakterisierten, ging mein Produkt gelb in Schwefelsäure in Lösung und bildete kein Helianthron, war also nicht das gewünschte 1,1'-Dianthrachinonyl. Ausserdem wurde noch eine rote Verbindung aus dem Ullmann-Ansatz durch chromatographische Trennung isoliert, die sich in Chloroform und Pyridin rot mit roter Fluorescenz löste, beim Kochen mit Zink in Pyridin + Eisessig gelb gefärbt wurde und bei Luftzutritt wieder rot wurde. Ich ging der Natur dieser merkwürdigen Verbindung nicht weiter nach. Auch bei zwei weiteren Ullmann-Reaktionen unter anderen Bedingungen erhielt ich kein 1,1'-Dianthrachinonyl.

Dagegen wurde mit 4,5-Dimethoxy-1-Jod-anthrachinon das entsprechende 1,1'-Dianthrachinonyl in sehr guter Ausbeute erhalten.²²⁾

Bei Ullmann-Reaktionen mit Verbindungen, die in p-Stellung zum Halogen eine NH₂-, OH- oder OCH₃-Gruppe tragen, muss man immer damit rechnen, dass bei den hohen Temperaturen eine Wanderung des Halogens eintreten könnte, wie aus der zusammenfassenden Arbeit von H. M e e r w e i n²³⁾ hervorgeht. So geht 4-Amino-1-Bromanthrachinon bereits beim kurzen Erhitzen auf 220° in 4-Amino-3-Bromanthrachinon über. Wenn eine solche Halogenwanderung auch während der Ullmann-Reaktion mit 1-Methoxy-4-Bromanthrachinon eingetreten sein sollte, könnte man die erhaltene hochschmelzende Verbindung vielleicht als 4,4'-Dimethoxy-3,3'-Dianthrachinonyl ansehen. Hiernach ist auch bei der Ermittlung der Stellung eines Halogenatoms in substituierten Anthrachinonen durch Überführung in ein Dianthrachinonyl und Untersuchung der Möglichkeit einer Helianthronbildung

Vorsicht geboten.

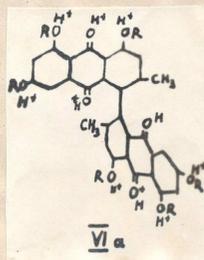
Nach diesen wenig ermutigenden Ergebnissen verliess ich zunächst diesen Weg und beschäftigte mich mit der reduktiven Verknüpfung zweier Anthronmoleküle. Um den sachlichen Zusammenhang zu wahren, werde ich diese Versuche zum Schluss beschreiben, während im Folgenden die über die Ullmann-Reaktion verlaufende schliesslich doch erfolgreiche Synthese des Hypericins behandelt wird. Nachdem ein Ansatz des 1-Brom-Emodintrimethyläthers V mit der gleichen Menge Kupferbronze ohne Verwendung von Lösungsmitteln bei der sonst oft erfolgreichen Reaktionsführung (30 Minuten, 250-300°) kein Dianthrachinonyl VI ergeben hatte, versuchte ich die Reaktion mit der Chlorverbindung und fand folgende geeignete Reaktionsbedingungen: Der Chlor-Emodintrimethyläther wird in einem einseitig zugeschlossenen Glasrohr mit möglichst wenig Naphthalin zusammenschmolzen und Elektrolyt-Kupfer zugegeben. Der Naphthalindampf sorgt für Luftabschluss, die Reaktionstemperatur wird auf 250° gehalten. Gleichzeitig ist eine innige Berührung des Kupfers mit dem Substrat gewährleistet, wobei wegen der geringen noch in der Schmelze befindlichen Menge Naphthalin eine hohe Konzentration der reagierenden Substanz an der Kupfer-Oberfläche erreicht wird. Es werden so die Vorteile der Lösungsmittelfreien Ullmann-Reaktion praktisch erreicht, ohne dass sich ihr Nachteil der schwierigen Homogenisierbarkeit des Substrat-Kupfer-Gemisches auswirkt.

Aus dem Reaktionsgemisch wurde chromatographisch das Dianthrachinonyl VI abgetrennt, das in der unteren hellgelben Zone zusammen mit Naphthalin und einer anderen gelben Substanz enthalten war. Aus dem nach Eindampfen erhaltenen Rückstand wurde das Naphthalin i. Vak. absublimiert. Auf die Methode einer weiteren Reinigung kam ich durch die Verwendung des K o f l e r-Reistisches. Man konnte nämlich beobachten, dass die Substanz aus Nadeln vom Schmp. 211-215°, die bei höherer Temperatur langsam verschwand und aus Prismen vom Schmp. 335-338° bestand. Daraufhin gelang es mir, die niedrig schmelzende Substanz im Übed bei 230-240° in Wasserstrahlvakuum abzusublimieren. Das Sublimat war hellgelb und identisch mit dem später bei der Ullmann-Reaktion mit dem Brom-Emodin-Trimethyläther erhaltenen. Es handelte sich also um den Emodin-Trimethyläther

dessen Schmelzpunkt in der Literatur bei 225° angegeben wird. Bei seiner Entstehung muss das Naphthalin als Wasserstoff-Spender gewirkt haben. Es zeigt sich also, dass eine chromatographische Trennung eines Dianthrachinonyls vom entsprechenden Anthrachinon unter den angewandten Verhältnissen nicht möglich ist. Der gelbbraune Rückstand wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und erwies sich dann durch Analyse und durch die unten zu beschreibende Umwandlung zum Naphthodianthron als 2,2'-Dimethyl-4,4'-5,5',7,7'-hexamethoxy-1,1'-dianthrachinonyl VI.

Nach diesen Erfahrungen verlief die Ullmann-Reaktion übertragen auf den leichter zugänglichen 1-Brom-Emodintrimethyläther mit der guten Ausbeute von 41% der Theorie.

Die Behandlung des Dianthrachinonyls VI mit Kupfer in Schwefelsäure führte in langsamer Reaktion zum Naphthodianthron III (H=CH₃), wie später durch die acetylierende Reduktion bewiesen wird. Das intermediär entstehende Helianthron VII (H=CH₃) wurde also auch ohne Belichtung sofort zum Naphthodianthron dehydriert. Durch Belichtung wurde diese Reaktion zwar beschleunigt, die Lösung zeigte aber auch dann erst nach einigen Tagen die grüne Naphthodianthronfarbe mit der roten Fluorescenz und hatte zwei Absorptionsbanden bei 650 und 597 m μ , also fast die gleichen wie das Hypericin (654,598 m μ). Die Ursache des auffallend langsamen Verlaufs der Reaktion ist leicht einzusehen, wenn man beachtet, dass das Dianthrachinonyl VI in Schwefelsäure als vielfach geladenes Kation vorliegt, weil an die CH₃O-Gruppen und die O-Atome der Carbonylgruppen Protonen angelagert sind. Das Molekül wird also bevorzugt in derjenigen Form vorliegen, in welcher die positiven Ladungen möglichst weit voneinander entfernt sind, also:



Am Atomkalotten-Modell zeigt sich ausserdem, dass die 9,9'-O-Atome eine Drehung der beiden Molekülhälften in eine Ebene sterisch unmöglich machen, d.h. der Ringschluss an den beiden C-Atomen 9 und 9' muss aus der nichtebenen Form heraus erfolgen - ob im radikalischen oder ionogenen Sinne, bleibt dahingestellt. Während bei der Reduktion aller bisher bekannten Dianthrachinonyle zu den Helianthronen nur diese sterische Schwierigkeit zu überwinden ist, was experimentell keine besonders extremen Bedingungen oder lange Reaktionszeiten erfordert, kommt bei VIa noch die elektrostatische Abtossung der beiden 7,7'-ständigen protonenbeladenen CH₃O-Gruppen hinzu. Diese dürfte zusätzlich die Helianthronbildung erschweren. Wenn aber erst einmal das Helianthron gebildet ist, wird in dem nunmehr fast ebenen Molekül die durch Licht bewirkte radikalische Abspaltung der 8- und 8'-ständigen H-Atome und der dann durch den Gewinn an Resonanzenergie begünstigte Ringschluss zum Naphthodianthron III verhältnismässig leicht und schnell verlaufen. So ist zu verstehen, dass das Helianthron nicht zu fassen ist.

Die Lage der Banden liess von vornherein vermuten, dass sich der Hexamethyläther des Hypericins III (H=CH₃) gebildet hatte, denn die Verätherung der OH-Gruppen macht für die Lage der Banden in Schwefelsäure fast nichts aus²²⁾, wie auch aus den Banden des teilweise methylierten nativen Hypericins von R. M ü h l m a n n²⁴⁾ bei 650 und 597 m μ hervorgeht und was aus dem ähnlichen kationischen Charakter des Hypericins und seiner methylierten Derivate in Schwefelsäure verständlich ist. Durch chromatographische Adsorption an Al₂O₃-II-III aus Chloroform wurde eine violette, im UV-Licht rot fluoreszierende Zone erhalten, die mit 8% Methanolzusatz als rote Lösung mit starker roter Fluorescenz eluiert wurde. Der nach Eindampfen dieser Lösung erhaltene rote Lack wurde mit dem teilweise methylierten Hypericin verglichen, das R. M ü h l m a n n²⁴⁾ aus nativem Hypericin hergestellt hatte und dessen Analyse auf 3 CH₃O-Gruppen stimmte. Es stellte sich eine weitgehende Übereinstimmung heraus, wie folgende Tabelle zeigt: (s.folg.Seite!)

Der positive Ausfall der Boessigesterreaktion zeigte, dass mindestens zwei α -ständige OH-Gruppen bereits im Verlaufe der letzten Stufe durch die Schwefelsäure entmethyliert wurden.

Man könnte wegen der allerdings nur geringfügigen Bandenverschiebung des Acetborsäureesters des synthetischen Produktes beim Erhitzen vermuten, dass hier bei einem Teil der Substanz drei oder alle vier χ -OH-Gruppen frei vorliegen. So ist die Boressigester-Reaktion beim Hypericin selbst: Kalt 638, 589 $m\mu$, heiss 632, 584 $m\mu$. Auf das Intaktsein der β -OCH₃-Gruppen weist die Unlöslichkeit in wässrigem Alkali hin.

Die reduzierende Acetylierung gelang erst, nachdem die Substanz vorher acetyliert war und führte zu einer grünen Lösung. Dies beweist, dass das Produkt ein Naphthodianthron ist und kein Helianthron.

Tabelle 1.

	Synth. Produkt	Teilweise methyliertes natives Hypericin
Substanz	dunkelroter Lack	rotschwarzes Pulver
in CHCl ₃	rot, rote Fluorescenz (580) <u>563</u> , 522	rot, rote Fluorescenz (580), <u>569</u> , 530
in Pyridin	rot, rote Fluorescenz (580) 566, 529	rot, rote Fluorescenz 582, 568, (530?)
in Schwefels.	grün, rote Fluorescenz <u>650</u> , 597	grün, rote Fluorescenz <u>650</u> , 597
in wässr. NaOH	fast unlöslich, ganz schwache Grünfärbung	hellgrüne Lösung
Boressigester-Reaktion	Kalt: sofort grün, rote Fluorescenz <u>632</u> , (597), 583 heiss: <u>632</u> , 583	sofort grün, rote Fluorescenz <u>632</u> , 583 <u>632</u> , 583
Red. Acetylierung unter Luftabschluss (in Ac ₂ O)	grün, <u>688</u> (scharf)	grün, <u>688</u> (breit)

Um zu exakteren Ergebnissen zu kommen, wäre eine Darstellung von kristallisiertem synthetischem Produkt mit sicher bestimmter Anzahl und Stellung der OCH₃- und OH-Gruppen erforderlich gewesen, und dieses hätte mit einem definierten teilweise methylierten nativen Hypericin verglichen werden

müssen. Es erschien nun auf Grund der Methylierungsversuche von R. M ü h l m a n n recht schwierig, zu einem solchen, teilweise methylierten Hypericin zu kommen, und bisher ist dieses Problem noch nicht zufriedenstellend gelöst. Ich versuchte daher diese Schwierigkeit zu umgehen, indem ich bereits das Hexamethoxydimethyldianthrachinonyl VI entmethylierte, um so schliesslich zum Hypericin zu gelangen und nicht mit den geringen Mengen des anfallenden Naphthodianthrone Entmethylierungsversuche machen zu müssen.

Die Entmethylierung mit Pyridiniumchlorid bei 170-180° verlief glatt und führte zu einem in Chloroform sehr schwer löslichen kristallinen Produkt, das sich bei 360° zersetzte ohne zu schmelzen. Seine gelbbraune Farbe und seine Löslichkeit in kalter Sodalösung erinnerte an das Emodin und zeigte, dass das Produkt wirklich vollständig entmethyliert war, denn Physcion ist in Soda unlöslich. Es lag also das 2,2'-Dimethyl-4,4',5,5',7,7'-hexaoxy-1,1'-dianthrachinonyl VI (R=H) vor. Die Ausbeute betrug 84%.

Die Überführung dieser Substanz in das Naphthodianthron verlief noch langsamer als es bei der methylierten Verbindung der Fall war. Der Versuch, die Reaktion durch Erwärmen, Rühren oder extrem starke Belichtung zu beschleunigen, brachte keinen Erfolg; dagegen wurde in manchen Fällen die Lösung fast farblos, was auf Überreduktion bei erhalten gebliebenem Dianthrachinonylgerüst hindeutete. Das Hexaoxydimethyldianthrachinonyl ist also einerseits empfindlicher, andererseits scheint es in Schwefelsäure in noch stärkerem Maße als vielfach geladenes Kation vorzuliegen und so der Drehung der beiden Anthrachinontteile in eine Ebene noch mehr Widerstand entgegenzusetzen als es schon beim Hexamethoxydimethyldianthrachinonyl der Fall war.

Nach zahlreichen Vorversuchen, bei denen es sich herausstellte dass die Art und die Menge des Kupfers wesentlich ist und bei denen die günstigsten Temperaturbedingungen ermittelt wurden, ergab der Hauptansatz mit 50 mg ein braunes Rohprodukt, das aus peroxydfreiem Tetrahydrofuran an Gips adsorbiert wurde. Im unteren Teil der Säule bildete sich eine breite Zone vom Ausgangsmaterial, dann folgte eine schmale violettbraune Zone, die das Hypericin enthielt. Darüber entstand eine braungelbe Zone, die

mit zunehmender Dauer der Adsorption auf Kosten der Hypericinzone verbreitert wurde. Dies erweckte den Anschein, dass das Tetrahydrofuran schnell Peroxyde zurückbildet, die auf das Hypericin zerstörend wirken. Ein Versuch, die Reinigung des Rohproduktes durch Gegenstromverteilung nach *Craig*³¹⁾ zwischen Essigester und Pyridin zu erzielen, ergab nur eine Anreicherung des Hypericins.

So konnte nur eine geringe Menge einer fast schwarzen Substanz aus der Hypericinzone erhalten werden, die folgende Absorptionsbanden zeigte:

Tabelle 2.

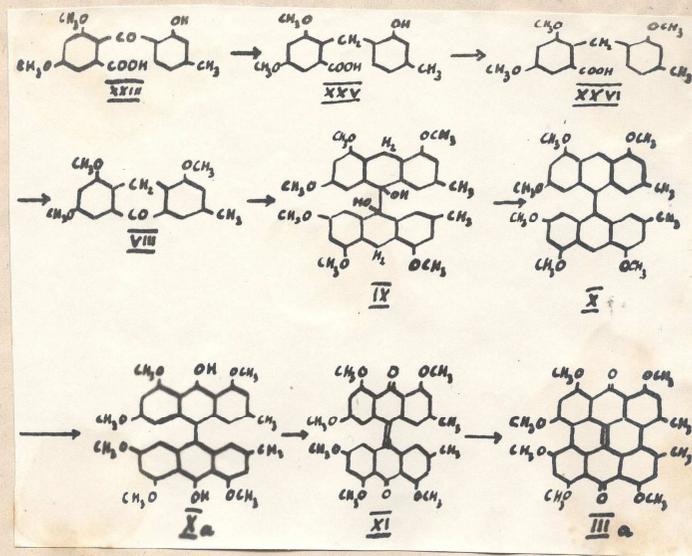
	Synthetisches Produkt.		Natürliches Hypericin	
in Pyridin	603 ((587))	556	603	559 520
in Tetrahydrofuran	601 (585)	568	601 (583)	555
in Essigester	598		597	554 516
in Schwefelsäure	652	630	654	632 598
Boressigester-Reaktion	kalt: 639	589	638	598
	heiss: 635	585	632	584
Red.acetyliert, in Xylol mit Chloranil dehydriert	623	573	623	573

Eine Reinigung des synthetischen Produktes zur Analyse konnte nicht vorgenommen werden, da die Mengen zu gering waren. Auf Grund der guten Übereinstimmung der Lage der Absorptionsbanden kann man aber mit Sicherheit sagen, dass ein verunreinigtes Hypericin durch Totalsynthese erhalten worden ist. Durch eine Tatsache wird diese Sicherheit jedoch eingeschränkt: Das synthetische Produkt zeigt in Schwefelsäure keine Verschiebung der Banden, wie es beim natürlichen, aus Pyridin umkristallisierten Hypericin aus den Ernten der letzten Jahre der Fall ist³²⁾. Scharf getrocknetes, natürliches Hypericin gibt diese Bandenverschiebung nicht. Die Ursache dieser Verschiebung zum

Kurzwelligen ist noch nicht aufgeklärt und Vermutungen, wie z.B. Veresterung einer OH-Gruppe mit Schwefelsäure oder Eintritt einer weiteren OH-Gruppe konnten bisher nicht bestätigt werden.

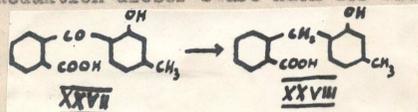
IV. Modellversuche zur reduktiven Verknüpfung zweier Moleküle des Emodin-anthrone-9.

In Anbetracht der unbefriedigenden Ergebnisse bei den Modellversuchen zur Ullmann-Reaktion und der Versuche von *R.N. e e f*^{2d)}, nach denen eine oxydative Verknüpfung von zwei Molekülen des Emodinantron-10-Trimethyläthers XII ohne Erfolg blieb, hatte ich zunächst als neuen Weg die reduktive Verknüpfung zweier Emodinantron-9-Moleküle in meso-Stellung in Angriff genommen. Dieser Weg ist durch folgende Stufen vorgezeichnet:



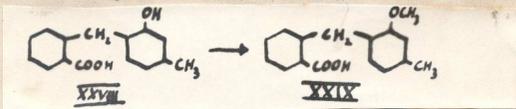
Der hier formulierte Weg zum Emodinanthron-9-trimethyläther ist sicher präparativ einfacher und wirtschaftlicher als die theoretisch auch denkbare Reduktion des Emodins oder seines Äthers. Denn die Gewinnung des Emodins aus der Rhabarberwurzel erfordert zwar weniger Mühe als seine Synthese nach R. A d a m s³⁾, seine Reduktion könnte aber neben dem gewünschten 9-Anthron auch das 10-Anthron ergeben, wenn auch nach A. G. P e r k i n²⁵⁾ die Reduktion von Oxyanthrachinonen nach Acetylieren der -ständigen OH-Gruppen an der den Acetoxy-Gruppen benachbarten CO-Gruppe angreift, während bei freien -OH-Gruppen die gegenüberliegende CO-Gruppe reduziert wird. Ob diese Gesetzmässigkeit auf das Emodin anzuwenden ist, müsste zunächst experimentell geprüft werden, während das von mir entworfene Schema eindeutig zum gewünschten Emodinanthron-9-trimethyläther XIII führen muss.

Als Modellsbstanz wurde die nach F. U l l m a n n²⁶⁾ aus Phthalsäureanhydrid und m-Kresol mit Aluminiumchlorid dargestellte 2-(2'-Oxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXVII verwendet. Die Reduktion dieser Säure nach der Gleichung



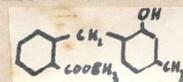
zur 2-(2'-Oxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXVIII wurde mit Zinkstaub in sehr verdünnter natronalkalischer Lösung bei 80-90° vorgenommen. Im Gegensatz zu ähnlichen in der Literatur beschriebenen Reaktionen²⁷⁾, bei denen die Reaktionszeit bis zu drei Tagen beträgt, konnte diese Reduktion in 70 Minuten mit einer Ausbeute von 88% durchgeführt werden. Bei Verlängerung der Reaktionszeit traten zu zunehmendem Maße harzige Produkte auf.

Während die Methylierung der Benzoylbenzoesäure XXVIII gemäss



mit Dimethylsulfat in 50-60%iger Ausbeute zur 2-(2'-Methoxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXIX führte, ergab sich beim Versuch, die Reaktion mit Diazomethan durchzuführen, der interessante Befund, dass nur die Carboxyl-Gruppe verestert wurde,

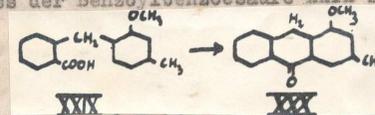
die OH-Gruppe aber frei blieb. Der Ester



wurde in 70-75%iger Ausbeute als ein bei 80-81° schmelzender Körper erhalten, der durch 10%ige Natronlauge bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Minuten zur Säure XXVIII verseift wurde. Auffallend ist die Tatsache, dass der Ester bei Behandlung mit konzentrierter Flußsäure zum grossen Teil unverändert zurückgehalten wurde.

Um eventuell die Reihenfolge der ersten beiden Stufen zu vertauschen, wurde die Methylierung der Benzoylbenzoesäure XXVII versucht, blieb aber ohne Erfolg, was an die schwere Methylierbarkeit der OH-Gruppen in -Oxyanthrachinonen erinnert und wohl auf dieselbe Ursache, die Wasserstoffbrücke, zurückzuführen ist.

Der Ringschluss der Benzoylbenzoesäure XXIX zum Anthron XXX



mit 90%iger Schwefelsäure brachte nur eine Ausbeute von 5-10%, mit 100%iger Schwefelsäure wurde gar kein Anthron erhalten. In beiden Fällen traten aber grosse Mengen wasserlöslicher Produkte (Sulfonsäuren) auf. Bei der Durchsicht der Literatur gewann ich den Eindruck, dass irgendwelche Regeln über den Zusammenhang zwischen Substitution in den beiden Phenyl-Kernen der Benzoylbenzoesäure und Leichtigkeit des Ringschlusses mit Schwefelsäure im Gegensatz zu den Benzoylbenzoesäuren nicht ohne weiteres aufzufinden sind. In einem Fall^{27d)} setzt bereits die Methylierung einer OH-Gruppe im Benzoesäure-Kern die Ausbeute an Anthron auf die Hälfte gegenüber der Säure mit freier OH-Gruppe herab. In anderen Fällen^{27a,b,f,g,h)} werden nur schlechte Ausbeuten erzielt, stets scheinen beträchtliche Mengen sulfuriert zu werden.

Einen viel besseren Erfolg hatte ich mit der von der F i e s e r'schen Schule für Cyclisierungsreaktionen in die organische Chemie eingeführten Flußsäure^{19,28)}. Nach dieser Methode erhielt ich in glatter Ausbeute das Anthron XXX in 67%iger Ausbeute.

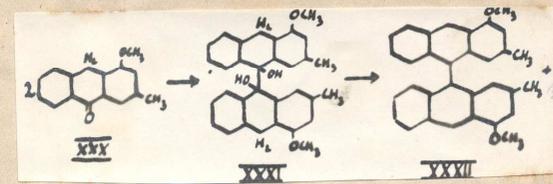
Es ist sicher, dass der Ringschluss von Benzylbenzoesäure nach einem anderen Mechanismus vor sich geht als der von Benzoylbenzoesäuren, bei denen die CO-Gruppe eine wichtige Rolle spielt¹⁸⁾. Auch muss die Flußsäure in einer anderen Weise wirken als Schwefelsäure, denn Ringschlüsse von Benzoylbenzoesäuren durch Einwirkung von Flußsäure sind meines Wissens noch nicht gelungen (vgl.¹⁹⁾).

Von den in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Pinakonreduktion von Anthronen 1. mit Zink in Ammoniak^{6a)}

2. mit Zinkamalgam in Salzsäure^{6d)}
3. mit Magnesium + Magnesiumjodid^{6b)}
4. mit Aluminiumamalgam in Äthanol^{8,7)}

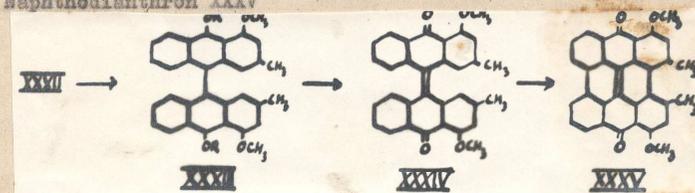
schien mir das letzte für meine Zwecke am geeignetsten zu sein, da es unter besonders milden Bedingungen verläuft. Bei der Reduktion mit Zink in Ammoniak ist mit Anthracen-Bildung zu rechnen, die Reduktion unter Clemmensen-Bedingungen mit Zn-Amalgam^{6d)} in Salzsäure ist von H.L. B r a d d o w und C.A. v a n d e r W e r f an vielen Carbonylverbindungen eingehend untersucht worden mit dem Ergebnis, dass das Verhältnis der Pinakonbildung und der Bildung weiterreduzierter monomerer Produkte in nicht sehr übersichtlicher Weise vom p_H des Mediums und von den Substituenten abhängt. Die Methode mit Magnesium + Magnesiumjodid von M. G o m b e r g und W.E. B a c h m a n n^{6b)} schien mir für höhersubstituierte Anthrone nicht vorteilhaft zu sein, wenn die Autoren auch vom Anthron selbst in 88%iger Ausbeute zum Anthrapinakon gekommen sind. Die Al-Hg-Methode, die von M.S. N e w m a n n⁸⁾ erstmalig bei der Darstellung des Pinakons vom 7-Methyltetralon angewendet wurde, ist von F. B e l l und D.H. W a r i n g⁷⁾ auf die Reduktion des Anthrons zum Anthrapinakon übertragen worden. Ich arbeitete diese Reaktion nach und stellte dabei fest, dass in der Kälte Anthrapinakon-Bildung erfolgt, während beim Erwärmen in guter Ausbeute Anthracen entsteht. Ich verzichtete auf die Reinigung des Anthrapinakons und spaltete aus dem kristallinen Rohprodukt sofort mit Eisessig-Schwefelsäure Wasser ab und konnte dann das entstandene Dianthryl in 71%iger Ausbeute (bezogen auf Anthron) chromatographisch rein gewinnen.

Die Übertragung auf das 4-Methoxy-2-methyl-anthron-9 XXX



gelang ohne Schwierigkeiten, jedoch betrug die Ausbeute nur 32% der Theorie.

Die dreistufige Oxydation des Dianthryls XXXII zum Naphthodianthron XXXV

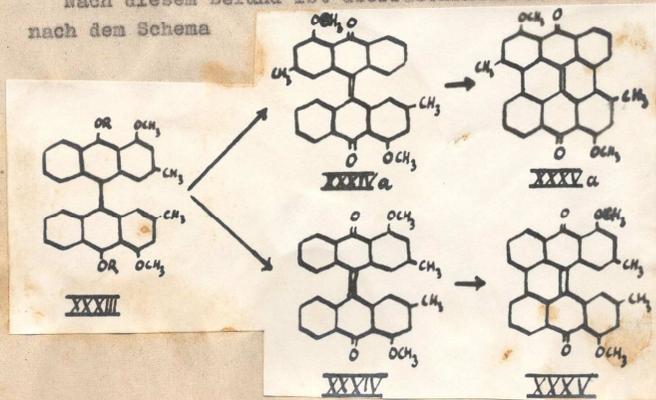


wurde ebenfalls zuerst am unsubstituierten Dianthryl studiert. Im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf das methylhaltige Dianthryl XXXII musste ein Oxydationsmittel gewählt werden, das nur die meso-Stellungen 10 und 10' angreift, ohne vorwiegend die Methylgruppen zu oxydieren. Deshalb scheidet die meisten üblichen Oxydationsmittel, wie Chromsäure, selenige Säure, Osmiumtetroxyd aus. Ich wählte Bleitetraacetat, dessen Einwirkung auf die meso-Stellungen am Anthracengerüst von F i e s e r³⁴⁾ eingehend studiert wurde und machte dabei die Erfahrung, dass die Oxydation des unsubstituierten Dianthryls zum Dianthranolacetat XXXIII ($OCH_3=CH_2, H, R=Ac$) dann viel besser geht, wenn man das Bleitetraacetat in der Suspension des Dianthryls in Eisessig durch Zugabe der berechneten Menge Bleidioxyd entstehen lässt, als wenn man direkt mit Bleitetraacetat arbeitet. Die Oxydation mit Bleidioxyd in Eisessig ist am Dianthryl selbst schon von A. E c k e r t und A. H o f m a n n²⁹⁾ durchgeführt worden und wurde von mir nachgearbeitet. Das Dianthranolacetat kann man anstatt durch Umkristallisieren aus Aceton auch chromatographisch reinigen. Es wurde dann durch

methanolische Kalilauge zum Dianthranol verseift und mit Jod (d.h.KJO) zum Dianthron oxydiert. Die Ausbeute über beide Oxydationsstufen betrug ungefähr 20%. Das Dianthron konnte durch Belichten in Pyridin leicht in Naphthodianthron überführt werden.

Bei der Übertragung der Methode auf das 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-dianthryl-9,9' XXXII erhielt ich folgende Ergebnisse: Bei der Oxydation einer Suspension von 300 mg des Dianthryls in Eisessig wurde mindestens das Doppelte der berechneten Menge Bleidioxid verbraucht, was schon darauf hindeutet, dass ausser den 10,10'-Stellungen auch die Methylgruppen angegriffen worden sind, wie es auch P i e s e r ³⁴⁾ beim 10-Methyl-1,2-benzanthren gefunden hat. Die Reaktionsprodukte fielen beim Verdünnen mit Wasser als gelber amorpher Niederschlag aus und wurden aus Benzol an angesäuertem Aluminiumoxyd adsorbiert. Es wurde so das Dianthranolacetat XXXIII (R=Ac) erhalten, das verseift und zum Dianthron XXXIV oxydiert wurde. Beim Belichten dieses Dianthrons in Pyridin kristallisierten nach kurzer Zeit die ersten langen gelben Nadeln aus, die sich im Verlauf einiger Tage auf 20 mg vermehrten. Dieses 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-naphthodianthron löst sich in Schwefelsäure rot mit roter Fluorescenz und hat die Absorptionsbanden 610, 565, (510) m μ . Diese Banden sind dieselben wie sie A. D o r l a r s ^{2e)} bei dem aus 1-Chlor-2-methyl-4-methoxy-anthrachinon über das entsprechende Dianthrachinonyl und Helianthron hergestellten 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-naphthodianthron XXXV beobachtet hat.

Nach diesem Befund ist überraschenderweise von den beiden nach dem Schema



zu erwartenden Naphthodianthronen XXXV und XXXVa nur das erstere entstanden, wenn man annimmt, dass die Banden beider Verbindungen nicht einander gleich sind. Wenn man auch erwarten sollte, dass die Bildung von XXXV sterisch ungünstiger ist als die Bildung von XXXVa, so könnte doch eine Aktivierung der Stellungen 1 und 1' durch die 2,2'-ständigen Methylgruppen diese sterische Behinderung überkompensieren. Auch kann man sicher annehmen, dass die 9,9'-Doppelbindung im Dianthron XXXIV keine echte Doppelbindung ist in dem Sinne, dass die Drehbarkeit der beiden Anthracengerüste gegeneinander vollständig aufhebt.

V. Diskussion der Ergebnisse.

Nach den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen kann man zusammenfassend folgendes feststellen:

1. Die Konstitution des Hypericins kann durch die beschriebene Synthese als bewiesen gelten, denn der beschrittene Weg verläuft vollkommen eindeutig. Wenn das synthetische Hypericin auch nicht analysenrein erhalten wurde, sondern als letzte Analyse die des Dianthrachinonyls VI vorliegt, so sagen die am Endprodukt gewonnenen optischen Daten doch entschieden mehr als es eine Analyse tun könnte. Man muss bedenken, dass es schon beim natürlichen Hypericin nicht leicht ist, ein kristallines Produkt mit reproduzierbaren Analysenwerten zu erhalten, obwohl hier mit relativ grossen Mengen gearbeitet werden kann. Der schwierige Punkt bei der Synthese liegt jetzt einzig bei den vom Dianthrachinonyl VI ausgehenden Ringschlussreaktionen. Um das Endziel, die Gewinnung von kristallisiertem synthetischem Hypericin, zu erreichen, wäre zunächst die Darstellung einer grösseren Menge des Dianthrachinonyls erforderlich. Das

Problem läuft also auf eine Material- und Zeitfrage hinaus.

2. Der zweite von mir an Modellsubstanzen untersuchte Weg, die reduktive Verknüpfung zweier Emodinanthro-9-Moleküle gibt in einigen Stufen bereits so schlechte Ausbeuten, dass eine erfolgreiche Übertragung auf die Synthese des Emodinanthron-9 und die weiteren Stufen aussichtslos erscheint. Ausserdem müsste die Struktur des Naphthodianthron-Endproduktes wegen der Zweideutigkeit der letzten Stufen durch eine eindeutige Synthese, d.h. durch die im III. Kapitel dieser Arbeit beschriebene, bewiesen werden.

Beschreibung der Versuche.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Methylierung der 3,5-Dioxybenzoesäure IV.

90 g 3,5-Dioxybenzoesäure wurden in 700 ccm 14%iger Natronlauge gelöst und unter Wasserkühlung mit 90 ccm Dimethylsulfat 15 Min. im Scheidetrichter unter zeitweiliger Lüftung des Stopfens geschüttelt. Nach Zusatz von weiteren 90 ccm Dimethylsulfat wurde das Schütteln 7 Min. fortgesetzt und das Reaktionsgemisch dann 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Am nächsten Tage wurden durch Ansäuern mit Salzsäure 100 g 3,5-Dimethoxybenzoesäure XVI als weisses Pulver erhalten. Nach Umkristallisieren aus 1,5 lt. Methanol schmolz die Substanz (81 g) bei 181 - 183°. Die eingedampfte Mutterlauge wurde mit Wasser verdünnt und die öligen Ausscheidungen mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde durch Schütteln mit Natronlauge von Substanzen mit freier OH- oder COH-Gruppe befreit, über Calciumchlorid getrocknet und völlig eingedampft, zuletzt im Vakuum. Das zurückbleibende hellgelbe Öl erstarrte bald zu einer bei 38 - 40° schmelzenden Substanz (10 - 20 g), dem 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester XVII.

Veresterung der 3,5-Dimethoxybenzoesäure XVI.

81 g dieser Säure wurden in 800 ccm abs. Methanol unter Einleiten von trockenem HCl-Gas 8 Std. unter Rückfluss und Ausschluss von Luftfeuchtigkeit gekocht. Nach Abdestillieren von 350 ccm Methanol wurde die restliche Lösung in 3 lt. Wasser gegossen, mit Soda neutralisiert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde nach zweimaligem Ausschütteln mit 5%iger Natronlauge und Trocknen über Calciumchlorid eingedampft, zuletzt i. Vak. Das zurückbleibende hellgelbe Öl erstarrte bald zu einem bei 38 - 40° schmelzenden Kristallkuchen. Ausbeute 74 g.

Kondensation des Esters XVII mit Chloralhydrat.

325 g des Esters XVII wurden mit 288 g Chloralhydrat zusammengeschmolzen, die erkaltete Schmelze unter Rühren in ein Gemisch von 885 ccm konz. Schwefelsäure und 175 ccm Wasser eingegossen. Nach 15 Min. begann die Abscheidung des Kondensationsproduktes zuerst als flockige, dann als körnige Substanz. Die Mischung wurde über Nacht weitergerührt und dann mit 3 lt. Wasser verdünnt. Der abfiltrierte Niederschlag wog nach Waschen mit Wasser und dann mit 50%igem Methanol 475 g und war zur Weiterverarbeitung rein genug.

Kondensation von 3,5-Dimethoxy-phthalsäureanhydrid XXII mit m-Kresol.

5 g des Phthalsäureanhydrids wurden in 30 ccm m-Kresol, das nötigenfalls von den o- und p-Isomeren über die Natriumacetat-Additionsverbindung nach G. D a r z e n s ³⁰⁾ befreit worden war, unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen wurden 10 g feingepulvertes Aluminiumchlorid in 4 - 5 Portionen unter Wasserkühlung zwecks Mäßigung der HCl-Entwicklung zugegeben. Beim Stehenlassen über 12 Std. vertiefte sich die rote Farbe. Die Mischung wurde dann unter Rühren im Ölbad 6 Std. auf 70° gehalten und, nachdem sie 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, wurde sie mit Eis und 50 ccm 2n Salzsäure verrieben. Das wässrig-ölige Gemisch wurde in einem 1-lt.-Kolben gegeben (die letzten Reste mit Hilfe von Methanol aus dem Reaktionsgefäß herausgespült) und das Überschüssige m-Kresol mit Wasserdampf abgeblasen. Die wässrige Lösung wurde von dem öligen schwarzbraunen Rückstand möglichst heiss abgegossen, beim Erkalten kristallisierte aus ihr 3,5-Dimethoxyphthalsäure aus. Der ölige Rückstand wurde in 180 ccm in Natronlauge heiss mit intensiv rotvioletter Farbe - hervorgerufen durch Phthalein - gelöst und das Phthalein als gelbe Substanz durch Einleiten von Kohlensäure ausgefällt. Das Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei sich ein leuchtend rotes Harz abschied, das leicht zusammenbackte und

mit dem Glasstab aus der Flüssigkeit zu entfernen war. Es wurde mit 50 ccm Äther verrieben, wobei die harzigen Bestandteile in Lösung gingen und eine fast weisse feste Substanz zurückblieb, die aus Methanol umkristallisiert 1,4 g der 3,5-Dimethoxy-2(2'-Oxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXIII (Schmp. 233°) ergab.

Beim Arbeiten nach der alten Vorschrift von R. A d a m s ^{3a)} wurde diese Säure nur in einer Ausbeute von 3% erhalten, daneben grössere Mengen einer bei 164° schmelzende Substanz, deren Analyse folgende Werte ergab:

C 61,31 H 5,27

61,32 5,28

(Zum Vergleich die berechneten Werte für die Benzoylbenzoesäure:

C 64,5 H 5,06).

Diese Substanz hatte keinen Zerewitinoff-Wasserstoff, bildete aber mit Methylmagnesiumjodid eine gelbe Verbindung. Sie war in wässriger Natronlauge löslich, in sehr konzentrierter Natronlauge kristallisierte ein Na-Salz in farblosen Kristallschuppen aus. Mit Salzsäure wurde die ursprüngliche Verbindung zurückerhalten.

Chlorierung der 3,5-Dimethoxy-2(2'-Oxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXIII.

Eine gesättigte Lösung von 4,67 g der Benzoylbenzoesäure in 700 ccm Eisessig wurde mit 3,5 g trockenem Natriumacetat versetzt. Der Kolben war durch einen Gummistopfen mit Trichter, in dessen Rohr die Rührwelle eben Platz hatte, verschlossen. Im Verlauf von 20 Std. wurden zu dieser Lösung 12,8 ccm (ber. 12,0 ccm) einer 8,71%igen Chlorlösung in Eisessig bei Zimmertemperatur tropfenweise aus der Burette zugegeben, wobei jeder Tropfen an der sich schnell drehenden Rührwelle herunterlief und bei Austritt aus dem Trichterrohr im Kolben fein versprüht wurde. Der Eisessig wurde dann i. Vak. abdestilliert, der Rückstand durch 20 ccm Wasser von Natriumsalzen befreit, die auffallenderweise fast kein Chlorid enthielten. Das getrocknete kristalline Rohprodukt zeigte den etwas

herabgesetzten Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials und gab bei der Chlorbestimmung nach Carius nur Spuren von Silberchlorid.

Die zurückerhaltene Substanz wurde daraufhin innerhalb einer Stunde mit derselben Chlormenge versetzt. Das Rohprodukt (5,3 g) zeigte durch seine violettstichig rote Lösungs- und violette Ablauflfarbe in Schwefelsäure einen Gehalt an Dichlorverbindung an. Es wurde in 60 ccm Methanol gelöst und fraktioniert umkristallisiert, wobei als am schwersten lösliche Anteile insgesamt 735 mg einer bei 238° schmelzenden Substanz erhalten wurden, die nach Carius 17,1% Chlor enthielt, also aus ziemlich reiner Dichlorverbindung (ber. 18,43% Chlor) bestand. Die gesamten restlichen Fraktionen (3,65 g) ergaben nach fraktionierter Umkristallisation aus Chloroform mehrere im Bereich von 226 - 242° schmelzende Fraktionen, deren Chlorgehalt zwischen 6,2 und 9,2% lag, während für die Monochlorverbindung 10,13% berechnet wird. Das Schema der Umkristallisation ist nicht reproduzierbar, bei einigen anderen Ansätzen kristallisierte aus Methanol zuerst die Monochlorverbindung aus.

Die Bromverbindung XXIV (X=Br) wurde nach der Vorschrift von W.K. A n s l o w und H. R a i s t r i c k ¹²⁾ hergestellt.

Ringschluss der 3,5-Dimethoxy-2(2'-Oxy-4'-methyl-5'-Hlg-benzoyl)-benzoesäure XXIV.

1,7 g Brom-benzoylbenzoesäure XXIV (X=Br) wurden mit 4,5 g Borsäure in 55 ccm 7%igem Oleum (Dichte 1,875) gelöst und 3 Std. auf einem Ölbad von 95 - 100° erwärmt. Nach 15 Min. war die zuerst rötlichbraune Färbung in violett übergegangen. Die abgekühlte Lösung wurde auf Eis gegossen, der orangebraune Niederschlag abfiltriert und in 1 lt. 10%iger Natronlauge gelöst. In die tiefviolette Lösung wurde CO₂ eingeleitet, bis bei einem P_H von 8 - 9 0,7 g Rohprodukt ausgefallen war. Nach Umkristallisieren aus Eisessig wurden 3,15 g des Bromanthrachinons XIV (X=Br) in rotbraunen Nadeln erhalten. Schmp. 207 - 209°.

In derselben Arbeitsweise wurden aus 6,4 g Chlor-benzoylbenzoesäure 1,25 l-Chlor-2-methyl-4-oxy-5,7-dimethoxy-anthraquinon erhalten, das bei 230 - 235° unscharf schmolz und ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet wurde.

Methylierung des 1-Halogen-2-methyl-4-oxy-5,7-dimethoxy-anthraquinons XXV.

Aus 315 mg Oxyverbindung XXV wurde durch Behandlung mit 30 ccm 1,5%iger methanolischer Kalilauge das Kaliumsalz hergestellt. Das Methanol wurde langsam abgedunstet, das fein gepulverte, violette, staubtrockene K-Salz in 30 ccm Aceton zusammen mit 2 g Kaliumcarbonat suspendiert. Zu der am Rückfluss erhitzten Suspension wurden unter Rühren 3 ccm Dimethylsulfat im Verlauf von 1 1/2 Std. zugegeben. Die Suspension und Lösung waren bei alkalischer Reaktion jetzt rein gelb gefärbt. Das Aceton wurde abdestilliert, der Rückstand durch Auskochen mit etwas Wasser von anorganischen Salzen befreit und aus Chloroform an Al₂O₃ adsorbiert, wobei geringe Mengen nicht methylierter Verbindung oben festgehalten wurden, während der l-Hlg-Emodintrimethyläther als gelbes Filtrat erhalten wurde. Der nach Eindampfen erhaltene, noch nach Dimethylsulfat riechende Rückstand, wurde mit etwas Äther von diesem gereinigt.

Die Bromverbindung wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und schmolz bei 230,5 - 232°. Ausbeute 300 mg. Analyse:

C ₁₈ H ₁₅ O ₅ Br (391,2)	ber. C 55,25	H 3,84
	gef. 55,44	3,74
	55,21	3,69

Die Chlorverbindung aus 700 mg Ansatz wurden nach Adsorption 620 mg erhalten - war noch mit Dichlorverbindung verunreinigt, denn sie enthielt 13,4% Chlor statt der berechneten Menge von 10,24%. Sie wurde aus 80%iger Essigsäure umkristallisiert, wobei zuerst 200 mg bei 232 - 238° schmelzender hellgelber sechseckiger Plättchen erhalten wurden, die 16,9% Chlor enthielten (berechnet für zwei Cl 18,56%). Als zweite Fraktion kristallisierten 380 mg tiefer gelbgefärbter

abgeplatteter Nadeln aus, Schmp. 213 - 215°, die sich durch Chlorbestimmung als weitgehend gereinigter 1-Chlor-Emodin-trimethyläther V erwiesen:

$C_{18}H_{15}O_5A$ (346,8) Cl ber. 10,24% gef. 11,1%.

Benzoylierung von 1-Brom-4-oxy-anthrachinon.

Zu einer Lösung von 3,3 g des Anthrachinons in 13 ccm Pyridin wurden auf dem Wasserbad 13 ccm Benzoylchlorid zugesetzt. Nach 5 Min. wurde abgekühlt und das ausgeschiedene Pyridin-Hydrochlorid durch Zugabe von 30 ccm Äthanol wieder in Lösung gebracht. Dabei schied sich gleichzeitig das benzoylierte Produkt in fein kristalliner Form ab. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Methanol schmolz das Produkt bei 229 - 231°. Br-Bestimmung: $C_{21}H_{11}O_4Br$ (407,1) ber. 19,76% gef. 20,47%

Ullmann-Reaktionen mit 1-Brom-4-benzoyloxy-anthrachinon.

Alle Ansätze wurden mit 2 g des Anthrachinons und der gleichen Menge durch Jod aktivierten Kupfers (bzw. Silbers) durchgeführt. Die Ansätze ohne Verwendung eines Lösungsmittels wurden mit einem innig verriebenen Gemisch in CO_2 -Atmosphäre vorgenommen. Die angegebenen Temperaturen wurden im Salzbad gemessen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Adsorption an Al_2O_3 II aus Chloroform.

Versuchsbedg.	Chromatogramm	Isolierte Produkte	Bemerkungen
1. in 4g Naphthalin, Temp. 230° 1 Stunde	schwz-viol. orange-rot gelb-orange	schwz. Pulver 1-Br-4-oxy-anthra- chinon 1-Br-4-bzoxo-an- thrachinon	
2. wie 1. 6 Stunden	schwz-viol. orange-rot gelb-orange	wie 1.	
3. ohne Lös.mittel. in Verlauf v. 40 Min. auf 310° erhitzt	violett orange-rot gelb-orange	dunkelrote Sub- stanz wie 1. und 2.	von jeder Subst. nur sehr geringe Mengen erhalten
4. in 4 ccm Nitrobenzol 215° 5 Stunden	wie 3.	wie 3.	
5. ohne Lös.mittel mit Mol-Ag 250° 15 Min.			neben entbenzoylierter und entbromierter Ausgangssubstanz keine definierten Produkte. Dasselbe Ergebnis wurde mit Raney-Kupfer erhalten.

Methylierung von 1-Brom-4-oxy-anthrachinon.

Die Methylierung wurde nach K. F r i e s und G. S c h ä r m a n n ²¹⁾ über das Kaliumsalz mit Dimethylsulfat durchgeführt. Die Befreiung des Rohproduktes von nicht methyliertem Ausgangsmaterial erfolgte durch Adsorption an Al_2O_3 II-III.

Ullmann-Reaktionen mit 1-Brom-4-methoxy-anthrachinon.

Für alle Ansätze gilt das für die benzoilierte Verbindung gesagte.

Versuchsbdg.	Chromatogramm	isolierte Produkte
In 4 ccm Nitrobenzol 215° 9 Std.	violett	In Chloroform rot mit roter Fluorescenz löslich. Rotbraune Nadeln. Schmp. 390° (unscharf). In Schwefelsäure schmutziger gelb. Beim Kochen mit Zink in Pyridin + Eisessig Gelbfärbung, bei Luftzutritt rot. Mit Cu in Schwefelsäure keine Helianthronbildung. Aus der eingengten Chloroformlösung kristallisieren noch in der Wärme plötzlich lange gelbe Nadeln aus. Schmp. 295-298°. In Schwefelsäure gelb, mit Cu keine Helianthronbildung.
	gelb	Sehr wenig hellgelbe Substanz, anscheinend entbromierte Ausgangssubstanz.
Ohne Lösungsmittel 310° 25 Min.		Es liess sich nur die gelbe Substanz von Schmp. 295-298° isolieren. Der grösste Teil der Substanz wurde bei der Reaktion zerstört.
Ohne Lösungsmittel 350-360° 5 Min.		Es wurde eine geringe Menge gelber Nadeln isoliert, deren Schmp. über 400° liegen muss.

Ullmann-Reaktion mit 1-Brom-Emodintrimethyläther V (Vorversuch)

90 mg des 1-Brom-Emodintrimethyläthers wurden mit 100 mg aktivierter Cu-Bronze verrieben und in einem Glasröhrchen unter Kohlendioxyd im Kupferblock innerhalb von 15 Min. auf 310° erhitzt. Das Gemisch wurde 15 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach Erkalten wurde es mit Chloroform extrahiert, und die braune Lösung an Al₂O₃ II adsorbiert. Es lief ein

gelbes Filtrat durch, aus dem nach Abdampfen des Chloroforms eine gelbe Substanz erhalten wurde, die sich in Schwefelsäure rotviolett löste, mit Kupfer aber keine charakteristische Farbänderung gab. Die Lösung wurde im Verlauf einiger Stunden lediglich schwarzbraun, ohne dass Absorptionsbanden festzustellen waren.

Kondensation des 1-Cl-Emodintrimethyläthers V zum 2,2'-Dimethyl-4,4',5,5',7,7'-hexamethoxy-1,1'-dianthrachinonyl VI.

250 mg des bei 213 - 215° schmelzenden 1-Cl-Emodintrimethyläthers wurden mit 150 mg Naphthalin in einem einseitig verschlossenen Glasrohr von 5 mm Weite und 20 cm Länge zusammengeschmolzen. Nach Zugabe von 1 g frisch aktivierten Elektrolyd-Kupfers (Merck) wurde das Gemisch 2 1/2 Std. im Salzbad auf 240 - 250° erhitzt, wobei das Kupfer mit einem Glasstab in die Schmelze eingestampft wurde. Zum Schluss wurde die Temperatur kurz auf 300° gesteigert. Nach Erkalten wurde der untere Teil des Glasrohres abgeschnitten, zerkleinert und mit Chloroform extrahiert. Die Adsorption an Al₂O₃ II ergab unter einer schmalen Schmutzzone eine breitere orangefarbene Zone und darunter eine sehr breite rein gelbe Zone, die mit Chloroform herausgewaschen wurde. Aus dem nach Abdampfen des Chloroforms verbleibenden Rückstand wurde das Naphthalin bei 100° im Wasserstrahlvakuum heraussublimiert und anschliessend bei 230 - 240° der bei 211 - 215° schmelzende Emodintrimethyläther. Der gelbbraune Rückstand wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und ergab 72 mg gelber Prismen, die auf dem Kofler-Block bei 175° undurchsichtig wurden (Austritt von Kristallchloroform) und bei 335 - 338° schmolzen.

Analyse: C₃₆H₃₀O₁₀.CHCl₃ (682,5) ber. C 60,00 H 4,18
gef. 60,16 4,51

(Die zur Analyse verwendete Substanz verlor beim Erhitzen auf 220° 18,5% ihres Gewichtes, entsprechend 0,96 Mol Chloroform. Für C₃₆H₃₀O₁₀.0,96 CHCl₃ berechnet sich: C 60,4 H 4,22).
Die ebenso mit 1-Brom-Emodintrimethyläther durchgeführte Reaktion verlief mit der noch besseren Ausbeute von 41% analysenreiner Substanz.

Bildung des Naphthodianthrons aus dem Hexamethoxy-dimethyldianthrachinonyl VI.

50 mg des Dianthrachinonyls wurden in 50 ccm konz. Schwefelsäure unter Zusatz von 300 - 500 mg Elektrolyt-Kupfer (Merck) gelöst. Die rotviolette Lösung wurde 72 Std. mit einer 200-Watt-Lampe belichtet. Der Abstand von der Lampe betrug 20 cm. Die nunmehr braungrüne Lösung zeigte die Absorptionsbanden 650, 597 m μ und fluorescierte rot. Sie wurde durch eine Glasfritte auf Eis filtriert, der säurefrei gewaschene und getrocknete schwarzbraune Niederschlag wurde mit 100 ccm Chloroform extrahiert. Die braune, rot fluoreszierende Lösung ergab an Al₂O₃ II-III nach Entwicklung mit Chloroform + 1% Methanol folgendes Chromatogramm:

grün-schwarz	violett	orange
--------------	---------	--------

Das Eluat der orangen Zone zeigte in Schwefelsäure keine Banden. Die violette Zone wurde mit CHCl₃ + 8% CH₃OH als rote Lösung mit roter Fluorescenz herausgewaschen und zeigte Banden bei 562, 522 m μ . Beim Eindampfen blieb ein roter Lack zurück, der bei der Adsorption aus Tetrahydrofuran an Gips eine einheitliche Zone bildete und die in der Tabelle 1 im theoretischen Teil angeführten Eigenschaften hatte. Hier sei die reduzierende Acetylierung näher beschrieben: Eine Probe der Substanz wurde durch Kochen in Acetanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat acetyliert. Die gelbrote Lösung wurde im Thunbergrohrchen mit Zinkstaub versetzt, das Röhrchen evakuiert. Dabei schlug die Farbe nach grün um. Bei Luftzutritt hellte sie sich nach gelb auf, beim Erwärmen unter Luftabschluss wurde sie wieder grün. Diese Oxydation und Reduktion war 5 mal wiederholbar. Die grüne Lösung zeigte eine Bande bei 688 m μ .

Alle Versuche wurden in gleicher Weise mit dem teilweise methylierten nativen Hypericin durchgeführt und ergaben die

in der Tabelle 1 aufgeführten Farbreaktionen.

Entmethylierung des 2,2'-Dimethyl-4,4',5,5',7,7'-hexamethoxy-1,1'-dianthrachinonyls VI.

123 mg des Hexamethyläthers wurden in 12 g Pyridinhydrochlorid (diese Menge war zum Auflösen notwendig) 5 1/2 Std. im Ölbad auf 170 - 190° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit Sodalösung zersetzt, die rote Lösung abfiltriert und angesäuert. Der gelbbraune Niederschlag wurde getrocknet und im Extraktor mit Chloroform extrahiert. Die Lösung war schnell übersättigt, so dass sich noch während des Kochens 89 mg (84% d.Th.) feiner Kristallnadeln von orangegelber Färbung abschieden, die sich bei 360° langsam zersetzten ohne zu schmelzen.

Analyse: C₃₀H₁₈O₁₀ (538,3) ber. C 66,92 H 3,38
gef. 65,80 3,58
65,56 3,50

(C₃₀H₁₈O₁₀·H₂O (556,3) ber. 64,9 3,61)

Die Substanz enthält vermutlich noch Wasser, das offenbar sehr festgehalten wird, da sie beim Trocknen im Hochvakuum praktisch nicht an Gewicht verliert. Aus Substanzmangel konnte keine weitere Probe zur Analyse gereinigt werden.

Vorversuche zur Überführung des Dianthrachinonyls VI (R=H) in das Naphthodianthron III.

Alle Versuche wurden in konz. Schwefelsäure p.a. ausgeführt, in welcher das Dianthrachinonyl rot löslich ist. Das Spektrum dieser Lösung zeigte ab 680 m μ zum Langwelligen und ab 575 m μ zum Kurzwelligen Endabsorption. Alle Ansätze wurden durch Abschätzen der entstehenden Bande bei 652 m μ verfolgt. Es stellte sich heraus, dass Elektrolyt-Kupfer zu stark wirkte und leicht zu einer fast gelben Lösungsfarbe führte. Kupferbronze wirkte milder. Beim mechanischen Rühren der Mischung wurde auch bei Verwendung von Kupferbronze eine gelbe Färbung erhalten. Es wurde gefunden, dass die Menge des Kupfers wesentlich ist. Am günstigsten erwies sich ein Ansatz mit 14 mg

Kupferbronze pro 2 ccm Lösung mit 0,6 mg Dianthrachinonyl. Wesentlich grössere Kupfermengen führten zu Gelbfärbung der Lösung. Bei Temperaturen über 50° wurde die Substanz zerstört, Temperaturen unter 0° liessen die Reaktion zu langsam verlaufen. Am besten konnte bei Zimmertemperatur gearbeitet werden. Die Belichtung hatte einen, wenn auch nicht grossen, so doch merklichen Einfluss auf die Reaktion. In allen Fällen wurden die Reagenzgläser in 20 cm Abstand von einer 200-Watt-Lampe aufgestellt. Die Bande entwickelte sich sehr langsam, nach 4 Tagen konnte keine weitere Verstärkung mehr festgestellt werden.

Hauptansatz.

Eine Lösung von 50,5 mg Dimethyl-hexaoxy-dianthrachinonyl in 170 ccm konz. Schwefelsäure p.a. wurde zusammen mit 750 mg Kupferbronze auf 27 Reagenzgläser verteilt. Die Lösungen wurden bei Zimmertemperatur mit einer 200-Watt-Lampe in 20 cm Abstand 4 Tage belichtet. Die rotbraunen Lösungen zeigten jetzt eine starke Bande bei 650 m μ und ihre ursprüngliche Endabsorption. Sie fluorescierten deutlich rot. Die durch eine Glasfritte filtrierten Lösungen wurden auf Eis gegossen, der abfiltrierte und gewaschene Niederschlag getrocknet und in wasser- und peroxydfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die rotbraune rot fluoreszierende Lösung zeigte scharfe Banden bei 601, (585), 568 m μ und im blauen Endabsorption. Beim Adsorbieren an Gips bildete sich unten eine breite gelbe Zone aus, darüber eine violettbraune Zone, ganz oben eine gelbbraune Zone. Das Filtrat der gelben Zone ergab beim Eindampfen orangegelbe Kristalle, die bei 360° noch nicht geschmolzen waren. Es war Ausgangsmaterial (25 mg), das derselben Reaktion noch einmal unterworfen werden konnte. Das nach Methanolzusatz erhaltene Eluat der violettbraunen Zone wurde eingedampft, der dunkelbraune Rückstand nochmals aus Tetrahydrofuran an Gips adsorbiert. Dabei trat wieder dieselbe Zonenfolge auf, die obere gelbbraune nahm beim Nachwaschen mit Tetrahydrofuran an Breite zu, die Hypericinzone wurde schmaler. Dies liess vermuten, dass die obere Zone von Oxydationsprodukten herrührte, die durch die Peroxyde des Tetrahydrofurans,

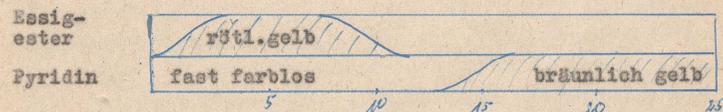
deren Bildung nicht zu vermeiden war, entstanden. Aus der Hypericinzone konnten nur geringe Mengen amorpher schwarzer Substanz erhalten werden, die nur für die in der Tabelle 2 angegebenen Bandenmessungen ausreichten.

Versuch zur Reinigung des hypericinhalten Rohproduktes in der Craig'schen Verteilungsmaschine.

Das aus einem Ansatz von 8 mg Dianthrachinonyl VI (R-H) erhaltene Rohprodukt wurde in der Craig'schen Verteilungsmaschine ³¹⁾ über 25 Stufen zwischen Essigester und wässr. Pyridin verteilt. Das Lösungsmittelgemisch nach H.G. F r i s c h ³²⁾ hatte folgende Zusammensetzung:

- 260 ccm Essigester
- 111 ccm Pyridin
- 130 ccm Wasser
- 37 ccm Petroläther
- 11 ccm Äthanol.

Alle Rohre des unteren Teiles der Maschine wurden mit je 6,3 ccm Pyridinphase gefüllt, in der Pyridinphase des Rohres 0 war das Rohprodukt gelöst. Alle Rohre des oberen Teiles wurden mit je 6,3 ccm der Essigesterphase gefüllt. Nach Beendigung der Verteilung, die wegen der langsamen Trennung der Phasen nach jedem Schütteln längere Zeit erforderte (jeweils 15 Min.), wurde der Inhalt sämtlicher Rohre in 25 Reagenzgläser gegeben. Dabei ergab sich schematisch folgendes Bild:



Die rötlichgelb gefärbten Essigesterphasen zeigten die Hypericinbande bei 598 m μ , d.h. das Hypericin war durch den Essigester am weitesten transportiert worden. Die bräunlichgelben Pyridinphasen zeigten keine Bande. Beim Eindampfen der hypericinhalten Essigesterphase blieben sehr geringe Mengen einer braunen Substanz als Beschlag am Glase zurück. Ihre Lösung in 1 ccm Pyridin war braunstichig rot mit roter

Fluorescenz. Die Banden lagen bei 603, (587), 556 m^μ, zum Kurzwelligen hin zeigte die Lösung kontinuierliche Absorption, d.h. sie enthielt noch erhebliche Mengen Verunreinigungen, vermutlich Ausgangsmaterial.

Reduktion der 2-(2'-Oxy-4'-methyl-benzoyl)-benzoesäure XXVII zur 2-(2'-Oxy-4'-methyl-benzyl)-benzoesäure XXVIII.

40 g der Benzoylbenzoesäure XXVII wurden in 1 1/2 lt. Wasser unter Zusatz von 175 ccm 25%iger NaOH gelöst. Nach Zugabe von 100 g Zinkstaub wurde auf dem Wasserbad 70 Min. gerührt, dann heiss vom Zink abfiltriert. Das Filtrat wurde nach Erkalten langsam mit Salzsäure angesäuert, wobei die Benzylbenzoesäure XXVIII kristallin ausfiel. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Benzin wog das Produkt 33,5 g (88% d.Th.) Schmp. 121 - 123°. Analyse: $C_{15}H_{14}O_3$ (242,2) ber. C 74,5 H 5,79
gef. 74,26 6,02

Methylierung der 2-(2'-Oxy-4'-methyl-benzyl)-benzoesäure XXVIII.

15 g der Benzylbenzoesäure XXVIII wurden in 120 ccm 6,5%iger NaOH gelöst und bei 80° wurden im Verlauf von 1 1/2 Std. 16 ccm Dimethylsulfat unter Rühren zugesetzt. Nach Zugabe von weiteren 50 ccm 10%iger NaOH wurde 6 Std. weitergerührt. Nach Erkalten wurde das unverbrauchte Dimethylsulfat mit Äther herausgeschüttelt, die alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert. Der zusammengeballte Niederschlag wurde getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Es wurde so nach Aufarbeitung mehrerer Ansätze insgesamt eine Ausbeute von 50 - 60% erhalten. Schmp. 125 - 126°.

Methoxybestimmung: $C_{16}H_{16}O_3$ (256,2) OCH_3 ber. 12,1 gef. 10,3
Das Produkt war also noch nicht ganz durchmethyliert.

Methylierungsversuch mit Diazomethan.

3,0 g der Benzylbenzoesäure XXVIII wurden in 25 ccm Äther gelöst und unter Eis-Kochsalz-Kühlung in Portionen mit einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 4 g Nitrosomethylharnstoff)

versetzt, bis die Gasentwicklung aufhörte und die Lösung schwach gelb gefärbt war. Nach Abdampfen des Äthers verblieb ein hellgelber ölliger Rückstand mit esterartigem Geruch, der nach 1 Std. bei Eiskühlung plötzlich kristallisierte und dann durch Umkristallisieren aus benzolhaltigem Benzin in schönen Polyedern erhalten wurde, Schmp. 80 - 81°. Ausbeute 2,4 g.

Übergoss man diese Substanz mit 60 ccm 10%iger Natronlauge, so war sie nach 3 Min. vollkommen aufgelöst. Dafür fielen Nadeln aus, die bei Wasserzusatz wieder in Lösung gingen. Nach Ansäuern mit Salzsäure bildete sich eine ölige Emulsion, die bald fest wurde und nach Umkristallisieren aus Benzol die ursprüngliche Benzylbenzoesäure XXVIII ergab. Diese wurde so zu 90% der eingesetzten Menge zurückerhalten.

Ringschluss der 2-(2'-methoxy-4'-methyl-benzyl)-benzoesäure XXIX zum 4-Methoxy-2-methyl-anthron-9-XXX.

a) Mit Schwefelsäure.

2,1 g der Benzylbenzoesäure XXIX wurden in 42 ccm 90%iger Schwefelsäure aufgelöst. Die zuerst orangegelbe Färbung ging im Verlauf von 2 Std. bei 20° in rot über. Die Lösung wurde auf Eis gegossen, der fast weisse Niederschlag abfiltriert (SO_2 -Geruch). Beim Nachwaschen mit Wasser löste sich ein grosser Teil (Sulfonsäuren), der Rest schmolz nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 145 - 147°. Ausbeute 100 - 150 mg. Die Substanz war in methanolischer Kalilauge gelb löslich. Ein gleicher Ansatz mit 100%iger Schwefelsäure ergab keine isolierbaren Mengen des Anthrons.

b) Mit Flußsäure.

5 g der Benzylbenzoesäure XXIX wurden in 120 g Flußsäure gegeben, die aus einer Bombe in ein mit Deckel versehenes und mit Eis gekühltes Kupfergefäss hineindestilliert worden war. Nach 70 Min. wurde die orangegelbe, eingegekühlte Lösung auf Eis gegossen, wobei 4,8 g Rohprodukt erhalten wurde. Nach Umkristallisieren aus Benzol wurden 3,13 g (67% d.Th.) farbloser Prismen vom Schmp. 153,5° erhalten.

Analyse: $C_{16}H_{14}O_2(238,2)$	ber.	C	80,69	H	5,87
	gef.		80,40		6,00
			80,30		5,91

Reduktion von Anthron zum Anthrapinakon mit anschliessender Dehydratisierung zum Dianthryl.

5 g Anthron wurden in einem Gemisch von 28 ccm abs. Äthanol und 17 ccm Benzol heiss gelöst. Beim Abkühlen schieden sich grosse Mengen Anthron wieder aus. Zu der breiigen Masse wurden 1,5 g angerauhter und fein zerkleinerter Aluminiumfolie (Merck) und 0,1 g $HgCl_2$ gegeben. Das Gemisch wurde im verschlossenen Kolben von Zeit zu Zeit geschüttelt, wobei die Temperatur auf 20 - 25° gehalten wurde. Die Gasentwicklung war nur sehr gering. Die zuerst vorhandenen Anthron-Nädelchen verschwanden langsam, dafür bildete sich ein anscheinend amorpher Niederschlag. Nach 2 1/2 Std. wurden 25 ccm abs. Äthanol zugegeben und 15 Min. erwärmt. Die heisse Lösung wurde durch eine angewärmte Nutsche filtriert, der Aluminiumrückstand mit heissem Benzol nachgewaschen. Aus dem beim Erkalten durch Ausscheidung von Al-Alkoholat gallertartig erstarrten Filtrat wurde nach Zusatz von verd. Salzsäure das Benzol und der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen. Als Rückstand verblieben 4,7 g einer hellgelben kristallinen Substanz. Schmp. 168 - 180° (Zers.).

Dieses rohe Anthrapinakon wurde durch 5 stündiges Erwärmen mit 100 ccm Eisessig und 15 ccm Schwefelsäure auf dem Wasserbad zum Dianthryl dehydratisiert. Nach Eingiessen der grünen Lösung in Wasser wurden 3,8 g einer fast weissen Substanz erhalten, die durch Adsorption an Al_2O_3 II-III aus Toluol gereinigt wurde. Ausbeute 3,25 g. Schmp. 318°. (In der Literatur wird der unkorrigierte Schmp. 308° angegeben.)

In einem Vorversuch wurde die Reduktion bei 80° durchgeführt. Dabei wurden beträchtliche Mengen Anthracen neben Anthrapinakon erhalten.

Reduktion von 4-Methoxy-2-methyl-anthron-9 XXX zum 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-anthrapinakon-9,9' XXXI mit anschliessender Dehydratisierung zum 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-dianthryl-9,9' XXXII.

7 g dieses substituierten Anthrons wurden in derselben Weise reduziert wie das Anthron im vorigen Versuch. Nach der Wasserdampfdestillation verblieb als Rückstand eine hell-grünlichgelbe kristalline Substanz, aus der durch Extraktion mit siedendem Methanol 6,2 g eines gelblichen kristallinen Pulvers zusammen mit flügender Substanz erhalten wurden. Die Dehydratisierung und Aufarbeitung erfolgte ebenso wie im vorhergehenden Versuch und ergab 1,91 g (32% d.Th.) 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-dianthryl-9,9' XXXII in rhombischen Kristallen. Schmp. 344°.

Analyse: $C_{32}H_{26}O_2(442,2)$	ber.	C	86,9	H	5,89
	gef.		86,81		6,15
			86,98		6,07

Oxydation von Dianthryl zum Dianthron.

a) Mit Bleitetraacetat.

1,85 g Dianthryl wurden fein gepulvert und in 220 ccm Eisessig (über $KMnO_4$ destilliert) suspendiert. Im Verlauf von 1 Std. wurden bei 50 - 70° 5,8 g Bleitetraacetat, dessen Oxydationswert nach jodometrischer Bestimmung 81% betrug, zugesetzt. Die Lösung färbte sich zuletzt braun und wurde eine weitere Stunde bei 50 - 70° gehalten. Die von der geringen Menge unverbrauchten Dianthryls abfiltrierte Lösung wurde in 750 ccm Wasser gegossen, der gelblich-weiße Niederschlag abfiltriert und aus Aceton unkristallisiert. Es wurden 750 mg einer im weiten Interwall (180 - 220°) schmelzenden kristallinen Substanz erhalten, die in 80 ccm 1,5%iger methanolischer Kalilauge heiss gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Jod kurze Zeit gekocht wurde. Dabei kristallisierten 110 mg Dianthron in grünlich-gelben Kristallen aus.

b) Mit Bleidioxid.

1,7 g fein gepulverten Dianthryls wurden in 200 ccm Eisessig (über $KMnO_4$ destilliert) suspendiert und zu dieser Suspension wurden bei 50 - 70° im Verlauf 1 Std. unter häufigem

Umschütteln 2,6 g gepulvertes Bleidioxyd hinzugefügt. Die vom nicht verbrauchten PbO_2 abfiltrierte braune Lösung wurde in Wasser gegossen und der ausfallende Niederschlag in möglichst wenig Aceton heiss gelöst. Beim Erkalten der eingengten Lösung wurden 600 mg kristallines Dianthranoldiacetat erhalten. Dieses wurde mit 100 ccm 1,5%iger methanolischer Kalilauge heiss verseift und durch Zusatz von 300 mg Jod oxydiert. Das Dianthron fiel sofort in grünlich-gelben Kristallen aus. Ausbeute 300 mg.

Oxydation des 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-dianthryl-9,9' XXXII zum 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-naphthodianthron XXXV.

300 mg dieses Dianthryls wurden mit 0,7 g Bleidioxyd (ber. 0,33 g) in derselben Weise wie das unsubstituierte Dianthryl oxydiert. Es blieb kein Bleidioxyd zurück. Das rohe Dianthranoldiacetat wurde aus Benzol an angesäuertem Al_2O_3 adsorbiert. Auf eine farblose, blau fluoreszierende Zone, die Ausgangssubstanz enthielt, folgte eine hellgelbe Zone, deren Filtrat eingedampft wurde. Der fast farblose glasige Rückstand (52 mg) wurde in 15 ccm 3%iger methanolischer Kalilauge heiss gelöst, die Lösung mit 80 mg Jod versetzt. Nach 24 Std. hatten sich 20 mg kristallines 2,2'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-dianthron abgeschieden.

Aus der Lösung dieses Dianthrons in Pyridin waren nach 2 tägiger Belichtung 12 mg langer, gelber Kristallnadeln auskristallisiert. Ihre Lösung in Schwefelsäure war rot mit roter Fluorescenz und hatte Absorptionsbanden bei μ 510, 565, (510) $m\mu$. Bei der Sublimation im Hochvakuum wurde nur eine geringe Menge Sublimat erhalten, die nicht zur Analyse ausreichte.

Literaturverzeichnis.

1. H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad A. 553, 1 (1942)
- 2a. H. Brockmann u. R. Neeff Naturw. 37, (1950)
- b. H. Brockmann, E. H. v. Falkenhausen u. A. Dorlars Naturw. 37, 540 (1950)
- c. H. Brockmann, E. Weber u. E. Sander Naturw. 37, 43 (1950)
- d. R. Neeff Dissertation Göttingen 1951
- e. A. Dorlars Dissertation Göttingen 1951
- 3a. G. D. Graves u. R. Adams J. Am. Soc. 45, 2439 (1923)
- b. R. A. Jacobsen u. R. Adams J. Am. Soc. 46, 1312 (1924)
4. F. Ullmann Ber. 45, 689 (1912)
- 5a. A. G. Perkin u. N. H. Haddock Soc. 1933, 1517
- b. R. W. Hardaere u. A. G. Perkin Soc. 1929, 186
- c. C. Seer u. E. Karl Mtsh. 34, 642 (1913)
- d. P. Ruggli u. E. Merz Helv. 12, 91 (1929)
- e. A. Eckert u. J. Hampel Ber. 60, 1697 (1927)
- f. R. Scholl Ber. 40, 1696 (1907); Mtsh. 32, 696 (1911)
- g. R. Scholl u. C. Tänzer A. 433, 163 (1923)
- 6a. A. G. Perkin u. T. W. Whattam Soc. 121, 289 (1922)
- b. M. Gomberg u. W. E. Bachmann J. Am. Soc. 49, 236; 2584 (1927)
- M. Gomberg u. J. C. Bailar J. Am. Soc. 51, 2229 (1929)
- M. Gomberg u. F. J. Van Natta J. Am. Soc. 51, 2238 (1929)
- c. F. Bell u. D. H. Warring Soc. 1949, 267; 3582
- d. H. L. Bradlow u. C. A. van der Werf J. Am. Soc. 69, 1254 (1947)
7. F. Bell u. D. H. Warring Soc. 1949, 2691
- 8a. M. S. Newman J. Am. Soc. 62, 1683 (1940)
- b. G. D. Thomas J. Am. Soc. 70, 331 (1948)
- c. H. A. Weidlich Ber. 71, 1206 (1938)
9. O. Dimroth Ber. 34, 219 (1901)
10. A. Stoll, B. Becker u. A. Helfenstein Helv. 33, 313 (1950)
11. G. O. Schenck Ztschr. f. Naturforsch. 2b, 59 (1948)
12. W. K. Anslow u. H. Raistrick Biochem. J. 35, 1007 (1941)
13. C. Bülow u. C. Riess Ber. 35, 3901 (1902)
14. F. Mauthner J. pr. Chem. 87, 404 (1913); 116, 104 (1924)
15. F. Fritsch A. 296, 344 (1897)
16. M. S. Newman J. Am. Soc. 63, 2431 (1941)
17. C. Kühn Ber. 28, 809 (1905)
- E. S. Wallis u. J. F. Lane Org. React. III, 278

18. M.S.Newman J.Am.Soc. 64, 2324 (1942)
19. L.F.Fieser u. E.B.Hershberg J.Am.Soc. 61, 1272 (1939)
20. K.Lauer u.R.Oda J.Am.Soc. NF 144, 32 (1936)
21. K.Fries u.G.Schürmann Ber. 52, 2165 (1919)
22. H.Brockmann, R.Neeff u.E.Mühlmann Ber. 83, 467 (1950)
23. H.Heerwein, P.Hoffmann u.F.Schill J.pr.Chem. NF 154, 266 (1940)

24. R.Mühlmann unveröffentlicht
25. E.J.Cross u.A.G.Perkin Soc. 1230, 292
26. F.Ullmann u.W.Schmidt Ber. 52, 2098 (1919)
- 27a. L.F.Fieser u.E.B.Hershberg J.Am.Soc. 57, 1681 (1935)
 - b. B.Scholl, J.Pauschiwuscheg u.J.Lemko Mtsh. 32, 696 (1911)
 - c. E.L.Martin J.Am.Soc. 58, 1438 (1936)
 - d. G.A.Naylor u.J.H.Gardner J.Am.Soc. 53, 4114 (1931)
 - e. H.L.Bradlow u.C.A.van der Werf J.Am.Soc. 69, 1254 (1947)
 - f. A.Bistrzycki u.D.W.Yssel de Schepper Ber. 31, 2790 (1898)
 - g. A.Bistrzycki u.S.Zen-Ruffinen Helv. 3, 374 (1920)
 - h. M.S.Newman u.R.Gaertner J.Am.Soc. 72, 264 (1950)
28. L.F.Fieser u.E.B.Hershberg J.Am.Soc. 62, 49 (1940)
L.F.Fieser u.H.Heymen J.Am.Soc. 64, 376 (1942)
29. A.Eckert u.A.Hofmann Mtsh. 36, 497 (1915)
30. G.Darzens Chem.Zentralbl. 31, II, 1559
31. L.C.Craig Fortschr.Chem.Forschg. 1, 291 (1949)
32. H.G.Frisch Diplomarbeit Göttingen 1950
33. G.Heller u.F.Lindner Ber. 55, 2677 (1922)
34. L.F.Fieser u.E.B.Hershberg J.Am.Soc. 60, 1893 (1938).

Lebenslauf.

Ich, Friedhelm Kluge, evangelischer Konfession, bin am 20. Januar 1922 als Sohn des Regierungshauptkassentassierers Willy Kluge und seiner Ehefrau Magdalene geb. Deichgräber in Aurich geboren. 1940 erhielt ich das Reifezeugnis an der Staatlichen Oberschule für Jungen zu Aurich. Im Wintersemester 1940 begann ich in Göttingen mit dem Studium der Chemie. Nach vierjähriger Unterbrechung durch den Kriegsdienst bei der Wehrmacht setzte ich im Wintersemester 1945/46 mein Studium fort und legte am 11. November die Diplom-Hauptprüfung ab.

