ETH zürich

ETH Library

Synthese von Javanicin

Doctoral Thesis

Author(s):
Widmer, Erich

Publication date:
1963

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000090040

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Prom. Nr. 3429

Synthese von Javanicin

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

ERICH WIDMER
dipl. Naturwissenschafter ETH
von Gränichen (Kt. Aargau)

Referent: Prof. Dr. E. Hardegger
Korreferent: Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich
1963

Leer - Vide - Empty

Meiner lieben Frau
in Dankbarkeit gewidmet

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. E. Hardegger,

möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen für die grosszügige Leitung der vorliegenden Arbeit, die vielen wertvollen Anregungen und das stete Wohlwollen.

Danken möchte ich auch

Herrn Prof. Dr. V. Prelog

für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Leer - Vide - Empty

Inhalt

Theoretischer Teil 9

Einleitung 9

Bisherige Versuche zur Synthese von Javanicin 13

a) Die Arbeiten von Weiss und Nord 13

b) Die Arbeiten in unserem Laboratorium 13

Eigene Arbeiten 16

Ueberblick 16

Synthese des Javanicins 18

Zur Identifizierung der dargestellten Chinone 31

Die Konstitution des natürlichen Javanicins 41

Experimenteller Teil 43

Zusammenfassung 59

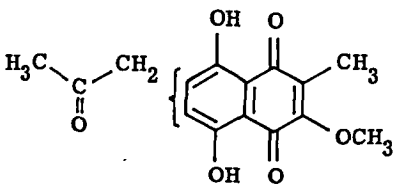
Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL

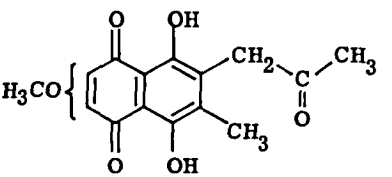
Einleitung

Unter den vielen phytopathogenen Pilzen waren besonders Fusarium javanicum[1], Fusarium solani[2] und Fusarium Martii[3] Objekte eingehender Untersuchungen. Als gemeinsame und hervorstechende Eigenschaft weisen alle 3 Pilze tiefrote bis rotviolette Kulturen auf. Die intensiven Färbungen stammen fast ausschliesslich von Pilz-Stoffwechselprodukten, welche als Naphthopurpurinderivate erkannt wurden.

Aus Fusarium javanicum[1] isolierten Arnstein und Cook[4] einen antibakteriell wirksamen Farbstoff, den sie Javanicin nannten. Aus chemischen Untersuchungen leiteten die englischen Forscher für Javanicin die Formel (1) ab, welche aber später von Ruelius und Gauhe[5] als falsch erkannt und durch Formel (2) ersetzt wurde.



(1)



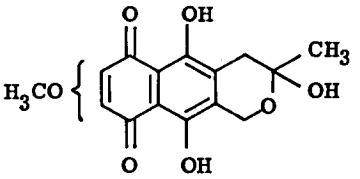
(2)

Aus Fusarium Martii D2 Purple isolierten Weiss und Nord[6] ebenfalls einen roten Farbstoff, den sie Solanion nannten. Die Untersuchung ergab, dass Solanion mit grösster Wahrscheinlichkeit mit Javanicin (2) identisch ist.

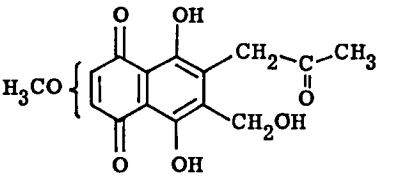
Ruelius und Gauhe[5] isolierten aus Fusarium Martii ein rotes Pigment, dem sie den Namen Fusarubin gaben und für das sie die Struktur (3) bzw. die dazu

1) Unspezifischer Erreger verschiedener Pflanzenkrankheiten.
2) Erreger einer Erbsen- und Kartoffelkrankheit.
3) Erreger einer Erbsenkrankheit.
4) H. Arnstein und A.H. Cook, J. chem. Soc. 1021 (1947).
5) H.W. Ruelius und A. Gauhe, Liebigs Ann. Chem. 569, 38 (1950).
6) S. Weiss und F.F. Nord, Arch. Biochem. 22, 288 (1949).

tautomere Form (4) vorschlugen. Fusarubin (3 bzw. 4) kann zu Javanicin (2) reduziert werden.



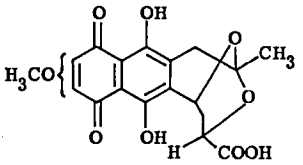
(3)



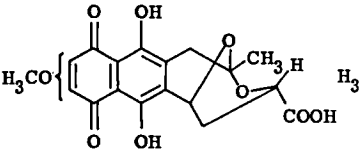
(4)

Ruelius und Gauhe[5] haben auch festgestellt, dass Fusarubin im Kulturfiltrat als Fusarubinogen vorliegt, d.h. an einen hydrophilen Rest gebunden ist, welcher die Löslichkeit des Fusarubins in Wasser vermittelt.

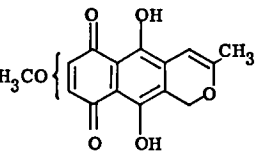
In unserem Laboratorium hat Pfiffner[7] eingehend die Stoffwechselprodukte von Fusarium Martii untersucht. Aus dem bicarbonatlöslichen Anteil isolierte er erstmals zwei hochwirksame, phytotoxische, optisch aktive, rote Pigmente, das Marticin (5) und das Isomarticin (6).



(5)



(6)



(7)

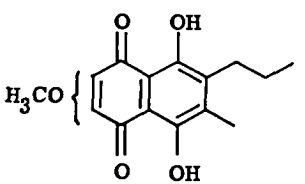
7) A. Pfiffner, Diss. ETH Prom. Nr. 3361 (1962).

Aus dem sodalöslichen Anteil isolierte Pfiffner als Hauptkomponente das bei der Aufarbeitung aus Fusarubin entstandene Anhydro-fusarubin (7).

Die gesamten Pigmente von Fusarium Martii bestehen zu ca. 60 - 70 % aus Marticin (5), Isomarticin (6) und Fusarubin (3,4), bzw. Anhydro-fusarubin (7). In den Rest (30-40%) teilen sich etwa 10 bicarbonatlösliche und 4 sodalösliche Pigmente, welche ihrer geringen Menge und biologischen Unwirksamkeit wegen nicht untersucht wurden. Auf Grund papierchromatographischer Untersuchungen könnte es sich bei einem der sodalöslichen Nebenprodukte um Javanicin (2) handeln. Natronlaugelösliche Substanzen waren praktisch keine vorhanden, während der sehr geringe Neutralteil zum grössten Teil aus Verunreinigungen aus dem Kulturfiltrat bestand.

Pfiffner[7] konnte in Zusammenarbeit mit dem Institut für spezielle Botanik der ETH zeigen, dass bei aufmerksamer Verfolgung der pH-Veränderungen während des Wachstums der Pilzkulturen und Abbruch der Ansätze bei Erreichen des tiefsten pH-Wertes die Ausbeute an Marticin (5) und Isomarticin (6) auf Kosten des sodalöslichen Anteils wesentlich erhöht werden kann. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass zumindest die sodalöslichen Substanzen biologische Abbauprodukte von bicarbonatlöslichen Verbindungen darstellen.

Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, dass das Grundgerüst (8) der beteiligten Verbindungen stets dasselbe ist.

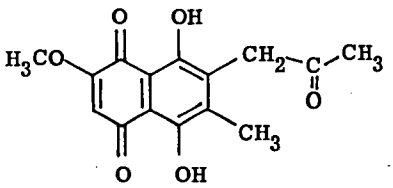


(8)

Bei allen bis jetzt erwähnten Substanzen scheiterte der endgültige Strukturbeweis an der Methoxylgruppe, deren Stellung an einem der zwei dafür noch in Frage kommenden C-Atome des Naphthazarin-Gerüstes nicht durch analytische Reaktionen oder durch Spektren bewiesen werden konnte. Ein einziger Hinweis - aber kein Beweis - für die Stellung der Methoxylgruppe folgt aus der biogenetischen Acetatregel[8]. Demnach käme dem Javanicin die Formel (9) zu.

---

8) A.J. Birch und F.W. Donovan, Chem. and Ind. 1047 (1954); Austr. J. Chem. 6, 373 (1953).



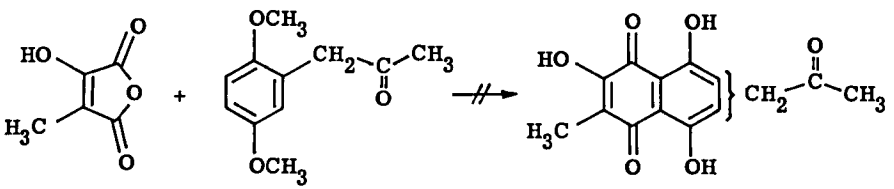
(9)

Zur sauberen Klärung dieser letzten Frage blieb nach reiflicher Ueberlegung als einziger Weg die Synthese des Javanicins, des einfachsten Vertreters dieser Gruppe, worüber im folgenden berichtet wird.

Bisherige Versuche zur Synthese von Javanicin

a) Die Arbeiten von Weiss und Nord[6)]

Weiss und Nord[6)] versuchten erfolglos Desmethyl-javanicin (1a) nach der von Arnstein und Cook[4)] aufgestellten Formel (1) durch Kondensation von Hydroxy-methyl-maleinsäure-anhydrid (10) und 2,5-Dimethoxy-benzyl-methyl-keton (11) nach Friedel-Crafts zu synthetisieren:



(10) (11) (1a)

Die Synthese hätte im Erfolgsfall weder zu Javanicin geführt, noch wäre sie ein Beweis gewesen für die Stellung der Methoxyl- bzw. der Acetonylgruppe.

b) Die Arbeiten in unserem Laboratorium

In unserem Laboratorium wurde die Synthese des Javanicins ausgehend von Vanillin so an die Hand genommen, dass über die Lage der Substituenten kein Zweifel bestehen konnte. Dies bedingte einen Aufbau der Molekel in relativ kleinen, wohldefinierten Schritten. Dies hatte wiederum zur Folge, dass eine grosse Zahl von Problemen entstand und gelöst werden musste. So konnte die Javanicinsynthese nicht die Arbeit eines Einzelnen sein, sondern erforderte die Zusammenarbeit mit den Herren Kugler[9)], Gempeler[10)], Steiner[11)], Schmidt[12)] und Knöpfel[13)]. Als Teil und zugleich glücklicher Abschluss des Teamworks ist auch die vorliegende Arbeit zu betrachten.

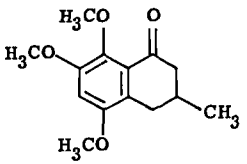
Die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen und Basis für die vorliegende Arbeit sind folgende:

---

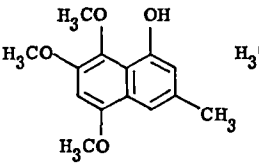
9) F. Kugler, Diss. ETH Prom. Nr. 2816 (1959).
10) H. Gempeler, Diss. ETH Prom. Nr. 2980 (1960).
11) K. Steiner, Diss. ETH Prom. Nr. 3238 (1961).
12) T. Schmidt, Diss. ETH Prom. Nr. 3359 (1962).
13) H. Knöpfel, unveröffentlicht.

1. Synthese des 5,7,8-Trimethoxy-3-methyl-tetralons-(1) (12) ausgehend von Vanillin in 9 Stufen durch Steiner[11].

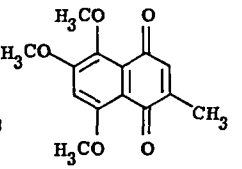
2. Aromatisierung des Trimethoxy-methyl-tetralons (12) zum α-Naphtholderivat (13) und dessen Oxydation mit Bleitetraacetat zum Naphthochinon (14) durch Steiner[11] und Schmidt[12]. Die beiden haben auch gezeigt, dass die Einführung des Acetonylrestes am 2-Methyl-naphthochinon (15) zwar gut geht, dass sie aber am Trimethoxy-methyl-naphthochinon (14) nicht in analoger Weise vorgenommen werden kann.



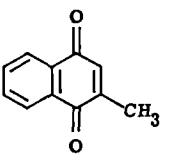
(12)



(13)

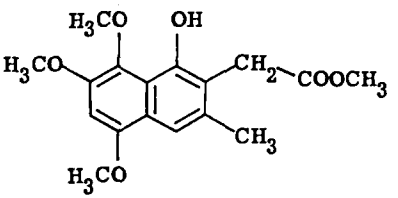


(14)

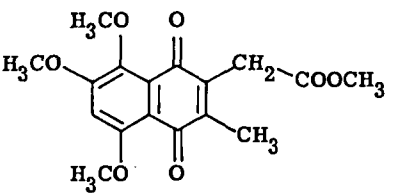


(15)

3. Steiner[11] und Schmidt[12] haben auch die Verbindungen (16) und (17) dargestellt und gefunden, dass ausgehend von diesen beiden Substanzen der Acetonylrest nicht aufgebaut werden kann.



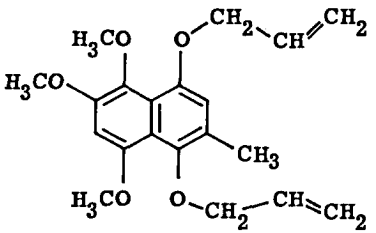
(16)



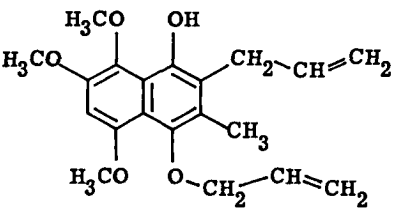
(17)

4. Schliesslich hat Steiner[11] noch den Diallyläther (18) hergestellt und daraus durch eine Claisen-Umlagerung den Monoallyläther (19) erhalten. Auch dieser

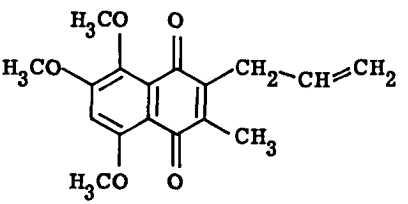
Weg musste verlassen werden wegen der Aussichtslosigkeit, den Monoallyläther (19) wieder ins Chinon (20) zurückführen zu können.



(18)



(19)



(20)

Eigene Arbeiten

Ueberblick

Aus den früheren Erfahrungen[14] konnte gefolgert werden, dass als Ausgangsprodukt für weitere Syntheseversuche am ehesten das 5,7,8-Trimethoxy-3-methylnaphthol-(1) (13) in Frage kam. Es war von Anbeginn klar, dass ausgehend von dieser Substanz auf dem Weg zum Javanicin (9) 3 Hauptschwierigkeiten a)b)c) zu überwinden sein würden.

a) Einführung der C_3-Seitenkette und deren Aufbau zum Acetonyl[15]

Die einzige Möglichkeit zur Einführung der C_3-Seitenkette, die nach den bisherigen Versuchsergebnissen[14] noch offen stand, führte über den Allyläther (22) und Claisen-Umlagerung des Allylrestes zum β-Allyl-α-naphthol (23). Es war möglich durch Bromwasserstoffanlagerung an die olefinische Doppelbindung des β-Allyl-α-naphthols (23) zur β-Brompropyl-Verbindung (27) zu gelangen. Die Umwandlung des Bromides (27) ins Keton nach einer neuen Methode[16] mit Trimethylaminoxyd scheiterte an der Bildung eines cyclischen Aethers (30) anstelle des gewünschten Produktes. Zum Erfolg führte schliesslich der Weg von (23) über das Jodhydrin (35). Bei der Bildung des Jodhydrins (35) wurde nicht ganz unerwarteterweise das Naphthol zum Naphthochinon oxydiert. Das sek. Hydroxyl in der Seitenkette wurde mit Chromsäure zum Carbonyl oxydiert und das Jod anschliessend weghydriert. Primäre Entfernung des Halogens und anschliessende Oxydation des Alkohols gab ungünstige Ergebnisse[17].

b) Oxydation von β-Allyl-, bzw. β-Acetonyl-α-naphtholen zu Naphthochinonen

Da Bleitetraacetat als Oxydationsmittel in Gegenwart von β-Allyl- oder β-Acetonylgruppen ausgeschlossen war, und da nicht vorauszusehen war, dass die Oxydation zum Chinon bei der vorstehend besprochenen Herstellung des Jodhydrins (35) spontan erfolgen würde, wurden Versuche unternommen, die β-substituierten Naphthochinone mit dem im Vergleich zu anderen Oxydationsmitteln spezifischer wirkenden Frémy-Salz zu gewinnen. Nach überraschenden Feststellungen und eingehendem Studium dieser Oxydationsmethode führten auch diese Versuche schliesslich zum gewünschten Ziel.[18]

c) Selektive Entmethylierung der α-ständigen Methoxylgruppen

Die bekannte Stabilität der Aetherbindungen gaben schon zu Beginn der Javanicinsynthese zu grössten Bedenken Anlass, jemals durch selektive Aetherspaltung zum

---

14) Vgl. Einleitung.
15) Vgl. dazu die Strukturformeln S. 18, 20, 22.
16) V. Franzen und S. Otto, Ber. deutsch. chem. Ges. 94, 1360 (1961).
17) Vgl. dazu S. 22, 26.
18) Vgl. S. 29, 30.

Naphthazarinsystem zu gelangen. Aus diesem Grunde waren bei den ersten Arbeiten an der Javanicinsynthese die phenolischen Hydroxylgruppen durch die hydrogenolytisch leicht spaltbaren Benzyläther geschützt worden. Diese Methode hatte später infolge zu grosser sterischer Einflüsse aufgegeben werden müssen.

Die energischen Bedingungen, welche die Spaltung von Methyläthern erfordert, stellten die Möglichkeit einer Selektivität und damit den endgültigen Erfolg der Javanicinsynthese sehr in Frage. Zu einigen Hoffnungen Anlass gab die Tatsache, dass Naphthazarine im Vergleich zu ihren Dimethyläthern sehr energiearm sind und zudem mit Bor- und Aluminiumverbindungen stabile Komplexe bilden. Die Ausnützung dieses grossen Energiegefälles vom Naphthazarin-dimethyläther zum Naphthazarinaluminiumkomplex war dann letzten Endes auch entscheidend für die Ueberwindung des letzten Hindernisses auf dem Weg zum synthetischen Javanicin[19].

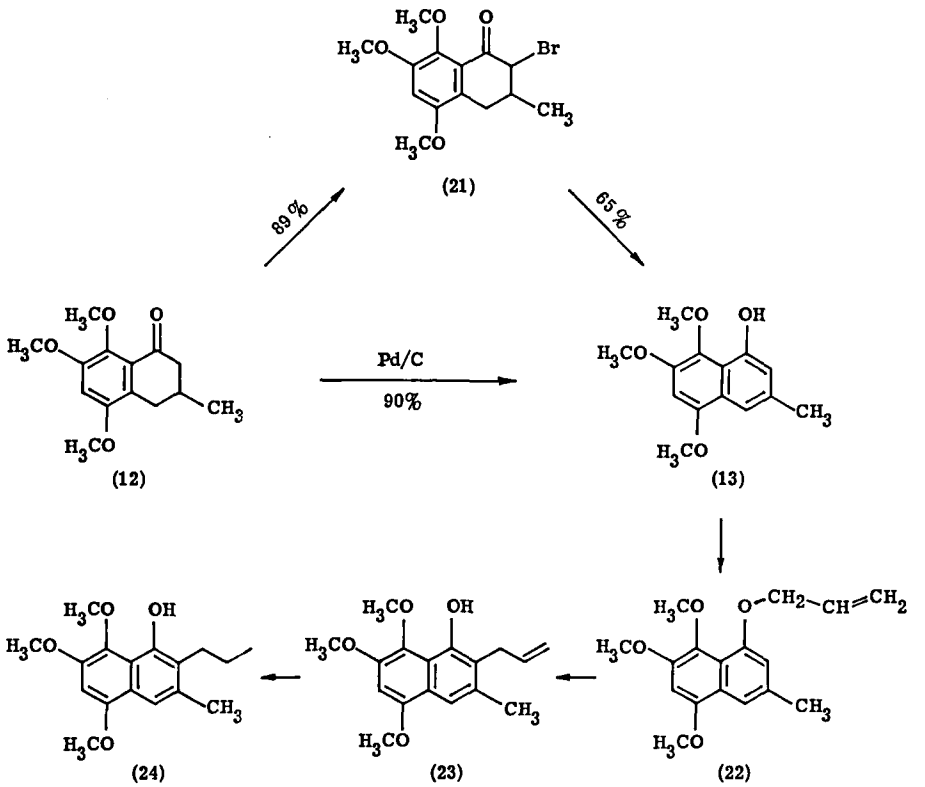
---

19) Vgl. S. 35-40.

Synthese des Javanicins
aus 5,7,8-Trimethoxy-3-methyl-naphthol-(1) (13)

a) Darstellung von 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23)

Das 5,7,8-Trimethoxy-3-methyl-naphthol-(1) (13) war von Steiner[11] und Schmidt[12] aus dem 5,7,8-Trimethoxy-3-methyl-tetralon-(1) (12) in 2 Stufen über das α-Brom-tetralon (21) hergestellt worden. Diese relativ umständliche Methode konnte durch direkte Aromatisierung des Tetralons (12) mit 10-proz. Palladium-Kohle in siedendem p-Cymol umgangen werden. Zudem ist die Ausbeute bei der katalytischen Methode wesentlich besser.

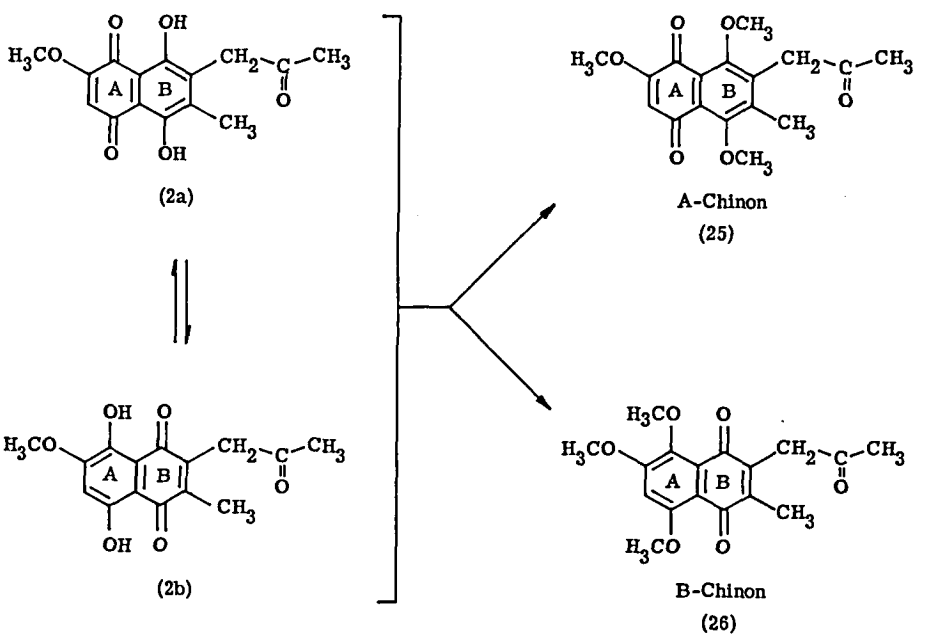


Etwas schwierig gestaltete sich die Allylierung des Naphthols (13). Die Reaktion wurde in Aceton mit Pottasche und Allylbromid durchgeführt. Die Verätherung zeigte eine noch ungeklärte Eigentümlichkeit. Wie auch die Ansätze variiert wurden (Reaktionszeit, Ueberschuss an Reagenzien), stets wurde der Allyläther nur in ca. 25-proz. Ausbeute erhalten, während das restliche Naphthol (13) mit kaltem Alkohol wieder aus dem Reaktionsgemisch herausgewaschen und erneut zur Allylierung angesetzt werden konnte. Durch sechsmalige Wiederholung der Verätherung erreichte die Gesamtausbeute an Allyläther (22) ca. 64 %.

Die Claisen-Umlagerung des Allylrestes zum 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) erfolgte mit 90-proz. Ausbeute durch 6-stündiges Erhitzen des Aethers (22) in N,N-Diäthyl-anilin im Bombenrohr. Das Umlagerungsprodukt (23) wurde als Dihydro-Derivat (24) charakterisiert.

b) Aufbau des Acetonyl- aus dem Allylrest

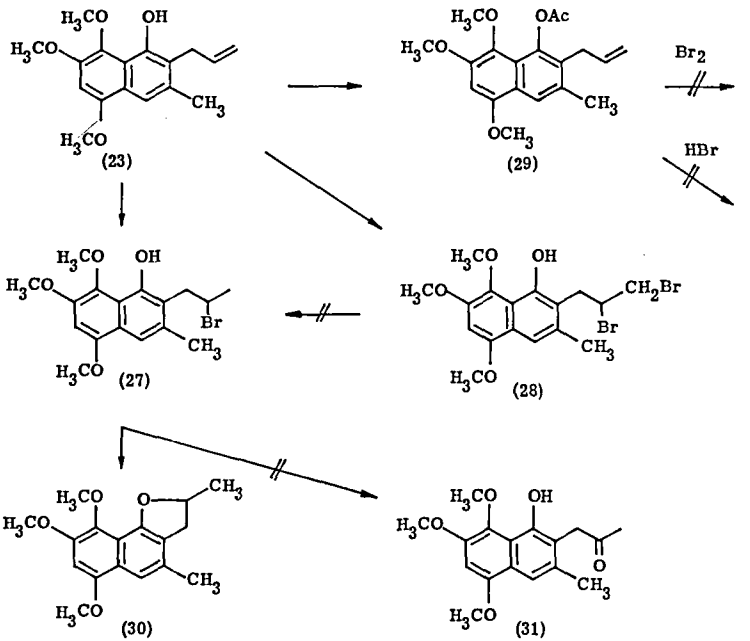
Bei der Methylierung von natürlichem Javanicin isolierte Pfiffner[7] zwei Methylierungsprodukte (25, 26), welche sich von den beiden tautomeren Formen des Naphthazarin-systems ableiten.



Im Verlaufe der Aufarbeitungs- und Trennungsarbeiten machte Pfiffner[7] die Feststellung, dass das B-Chinon (26) im Gegensatz zum A-Chinon (25) ziemlich unstabil ist. So sinkt der Schmelzpunkt beim Aufbewahren der Substanz. Anfänglich schön gelbe Flecken des Papierchromatogrammes sind nach 2 - 4 Wochen schwarz.

Auf Grund dieser Beobachtungen sollte zunächst am Allyl-naphthol (23) der Acetonylrest aufgebaut und erst nachher zum nicht sehr stabilen Naphthochinon oxydiert werden.

Durch Bromwasserstoffanlagerung an die Allyl-Doppelbindung nach Markownikow wurde das β-Brom-propyl-Derivat (27) hergestellt, welches dann nach einer neuen Methode von Franzen und Otto[16] hätte ins Keton verwandelt werden sollen. Der Versuch blieb ohne Erfolg, da nicht das gewünschte Keton (31), sondern ein cyclischer Aether (30) entstand. Versuche, das Monobromid (27) in besserer Ausbeute herzustellen, verliefen ebenfalls mit negativem Ergebnis:



$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle Br}{CH}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \longrightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$$

(32) (33)

Die Bromwasserstoffanlagerung an die Allyl-Doppelbindung des Allyl-naphthols (23) mit 33-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig verlief unbefriedigend. Aus dem öligen Reaktionsgemisch konnte nur wenig reines Produkt kristallisiert werden. Es wurde deshalb versucht, das Monobromid (27) auf dem Umweg über das Dibromid (28) herzustellen. Die Bromierung der Allyl-Doppelbindung mit elementarem Brom in Tetrachlorkohlenstoff erfolgte ohne Schwierigkeiten. Alle Versuche aus dem Dibromid (28) Bromwasserstoff abzuspalten, führten zu dunklen, nicht identifizierbaren Gemischen.

Brom- und Bromwasserstoffanlagerung am Allyl-naphtholacetat (29) erwiesen sich als unmöglich. Die zu diesen Versuchen vorgängig notwendige Acetylierung des Allyl-naphthols (23) in abs. Pyridin mit Acetanhydrid erfolgte glatt in 81-proz. Ausbeute.

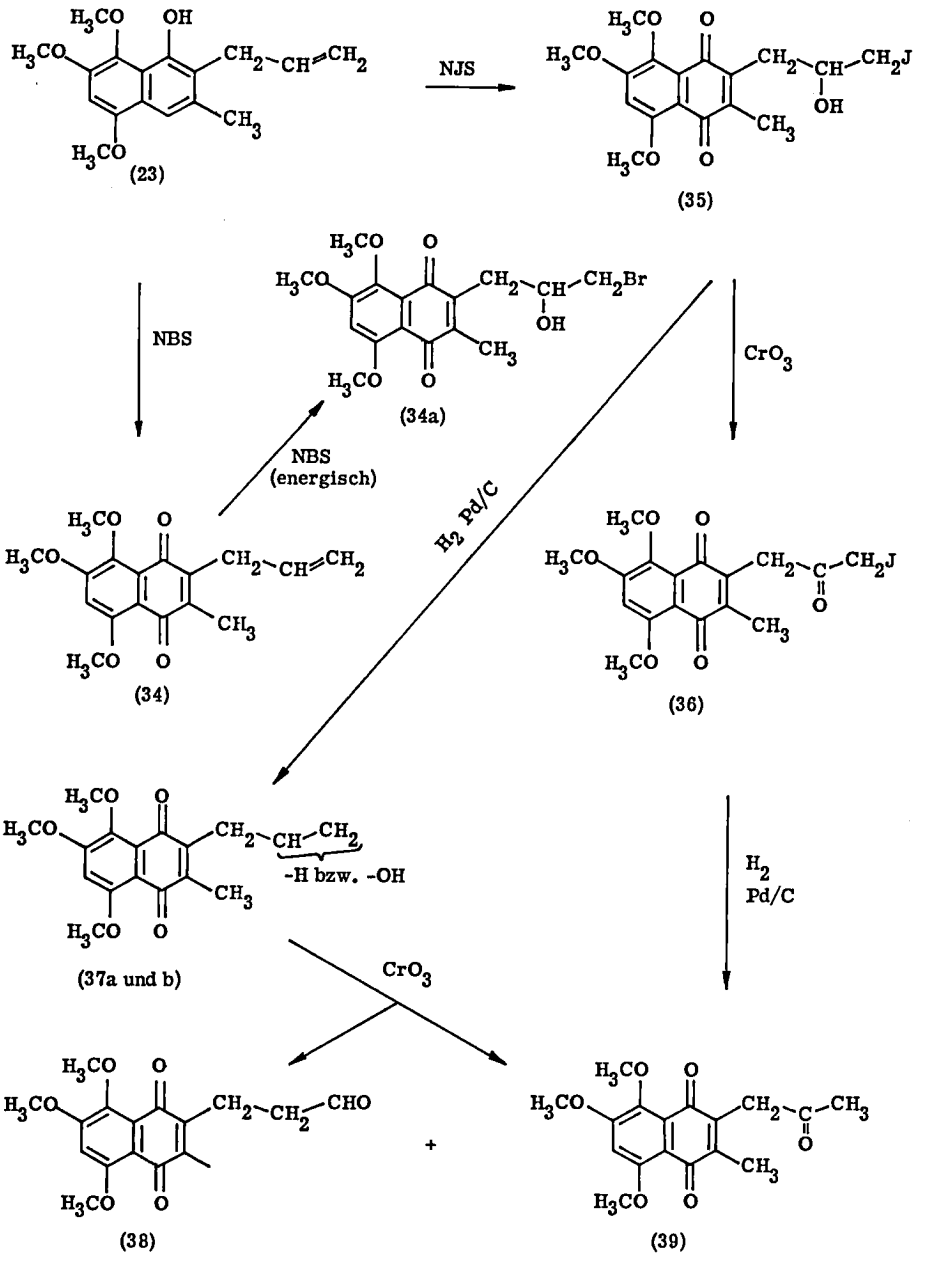
In einem Modellversuch wurde nun die von Franzen und Otto[16] entwickelte, neue Methode zur Darstellung von Carbonylgruppen aus Bromiden mittels Trimethylaminoxyd studiert. Die beiden Autoren haben ausser Cyclopentanon aus Cyclopentylbromid nur Aldehyde aus primären Bromiden dargestellt. An der Umwandlung von 4-Brom-octan (32) in Octan-4-on (33) wurden deshalb die besten Reaktionsbedingungen ermittelt. Erhitzen von Bromid und Oxydationsmittel in Chloroform im Bombenrohr gab schlechte und mit zunehmender Reaktionsdauer abnehmende Ausbeuten. Kochen der Chloroformlösung am Rückfluss gab dagegen gute und mit zunehmender Reaktionsdauer steigende Ausbeuten an Octan-4-on (33).

35 %	Ausbeute bei einer	Reaktionsdauer	von	12 Std.
52 %	"	"	"	von 24 Std.
75 %	"	"	"	von 48 Std.

Die entsprechenden Versuche mit dem rohen β-Brom-propyl-naphthol (27) zeigten, dass für die Reaktion die Bedingungen stark von der Struktur der eingesetzten Substanz abhängig sind. Nach einer Reaktionszeit von 3½ Stunden im Bombenrohr bei 120-130° ergab die Aufarbeitung in 71-proz. Ausbeute ein weisses, kristallines Produkt. Bei diesem handelte es sich aber nicht um das erwartete Acetonyl-naphthol (31), sondern um einen unter Bromwasserstoffabspaltung entstandenen cyclischen Aether (30), welchen man als Anhydro-dihydro-4-desoxy-javanicin-dimethyläther-(5,8) (30) bezeichnen könnte. Damit wurden die Versuche, auf diesem Weg zum Acetonylrest zu gelangen abgebrochen. Erfolgreich verlief der Versuch, über das Jodhydrin zum Acetonylrest zu gelangen[20].

---

20) In Anlehnung an eine Arbeit von K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland und A. Wettstein, Helv. 40, 787 (1957).


NJS
NBS
NBS (energisch)
CrO_3
H_2 Pd/C
H_2 Pd/C
CrO_3
-H bzw. -OH
(23)
(35)
(34a)
(34)
(36)
(37a und b)
(38)
(39)

Das Allyl-naphthol (23) wurde in Dimethylformamid mit N-Jodsuccinimid, etwas Eisessig und etwas Wasser umgesetzt. Die Aufarbeitung nach einer Reaktionsdauer von 22 Stunden führte in 42-proz. Ausbeute zum Naphthochinon-jodhydrin (35). Die überraschende Oxydation des Naphthols zum Naphthochinon unter diesen Bedingungen könnte auf die Bildung von unterjodiger Säure zurückzuführen sein. Die Struktur des Jodhydrins (35) ist sichergestellt durch Mikroanalysen, IR- und NMR-Spektren sowie durch die Produkte der damit ausgeführten Reaktionen. Ein Versuch, bei der Darstellung des Jodhydrins das Dimethylformamid durch Dioxan zu ersetzen war nicht ermutigend, die Ausbeute war nicht halb so gross (18%) wie mit Dimethylformamid als Lösungsmittel.

Es wurde auch untersucht, ob unter den gleichen Bedingungen mit N-Bromsuccinimid das Hypohalogenit-Additionsprodukt ohne gleichzeitige Oxydation des Naphthols zum Naphthochinon dargestellt werden könne. Interessanterweise war aber genau das Gegenteil der Fall. Es konnte in 30-proz. Ausbeute nur das Allyl-chinon (34) gefasst werden. Das Naphthochinon-bromhydrin (34a) wurde bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur in ganz geringer Ausbeute erhalten. Damit ist bewiesen, dass primär die Oxydation zum Chinon und erst sekundär die Hypohalogenit-Addition stattfindet.

Zur Elimination des Halogens wurde das Jodhydrin (35) in Alkohol-Eisessig in Gegenwart von wenig Triäthylamin und Palladium-Kohle hydriert. Nach 2 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das ölige Produkt wurde in Eisessig-Wasser in Gegenwart einer Spur verd. Schwefelsäure mit Chromtrioxyd oxydiert. Die Aufarbeitung nach 48 Stunden ergab in schlechter Ausbeute ein Oel, welches an Kieselgel (Merck, Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert werden musste. Es konnten dabei in 13-proz. Ausbeute der Aldehyd (38) und in 3-proz. Ausbeute der Javanicin-dimethyläther (39) eluiert werden. Die beiden Substanzen hatten dasselbe Aussehen; beide waren braungelb und grob kristallin und von annähernd gleichem Schmelzpunkt. Die IR-Spektren der beiden Substanzen waren bis auf einen sehr geringen Unterschied der Carbonylbanden unter sich und mit dem Spektrum des von Pfiffner[7] aus natürlichem Javanicin dargestellten Dimethyläthers (26) identisch.

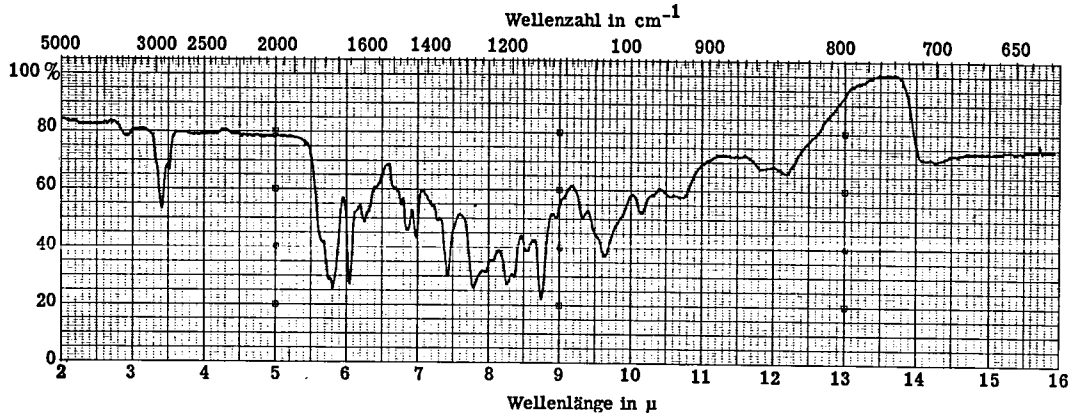


Fig. 1 IR-Spektrum der Mischung Aldehyd (38) und Keton (39) (Rohprodukt)

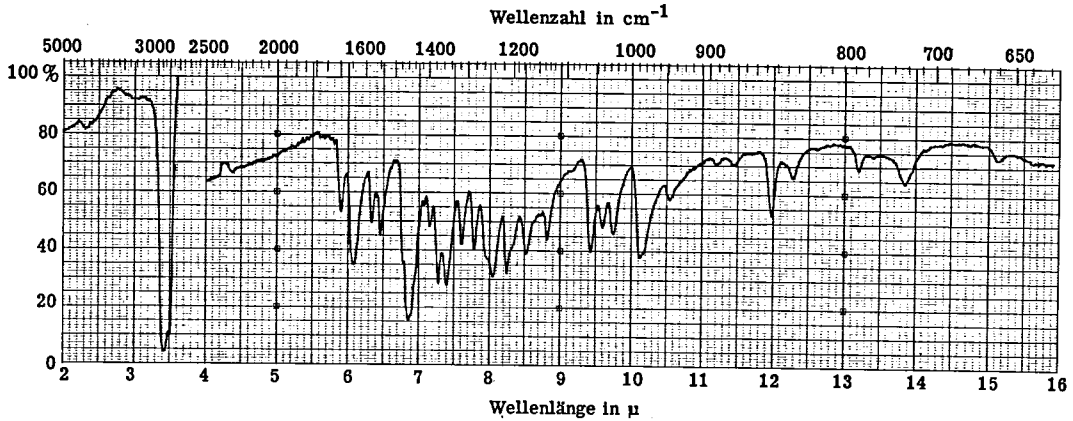


Fig. 2 IR-Spektrum von Aldehyd (38)

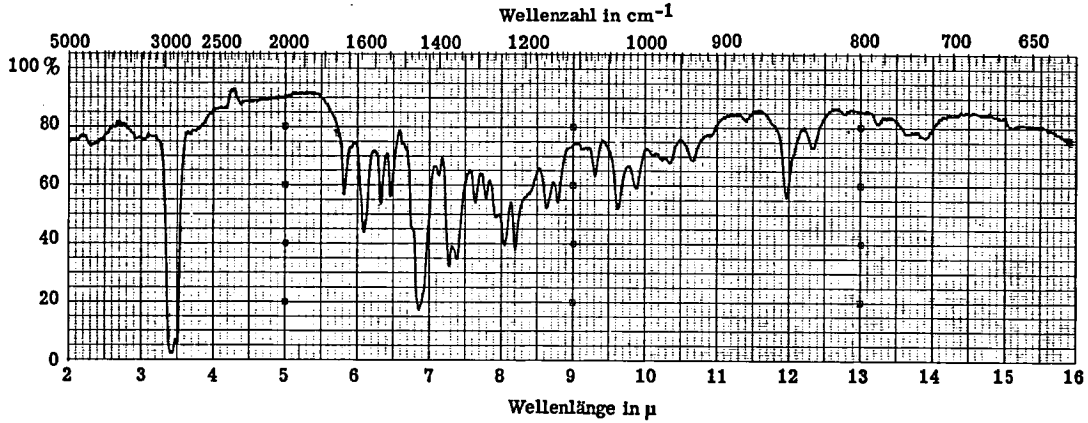


Fig. 3 IR-Spektrum von Keton (39) (synth. Javanicin-dimethyläther)

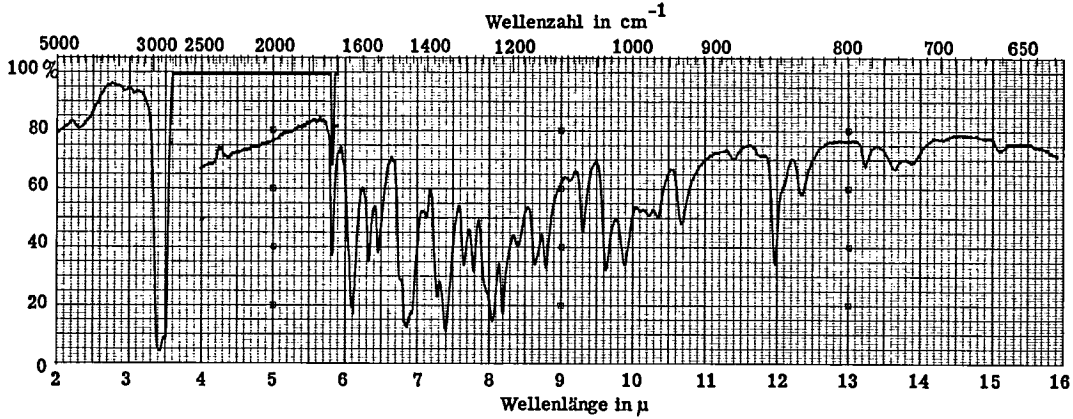
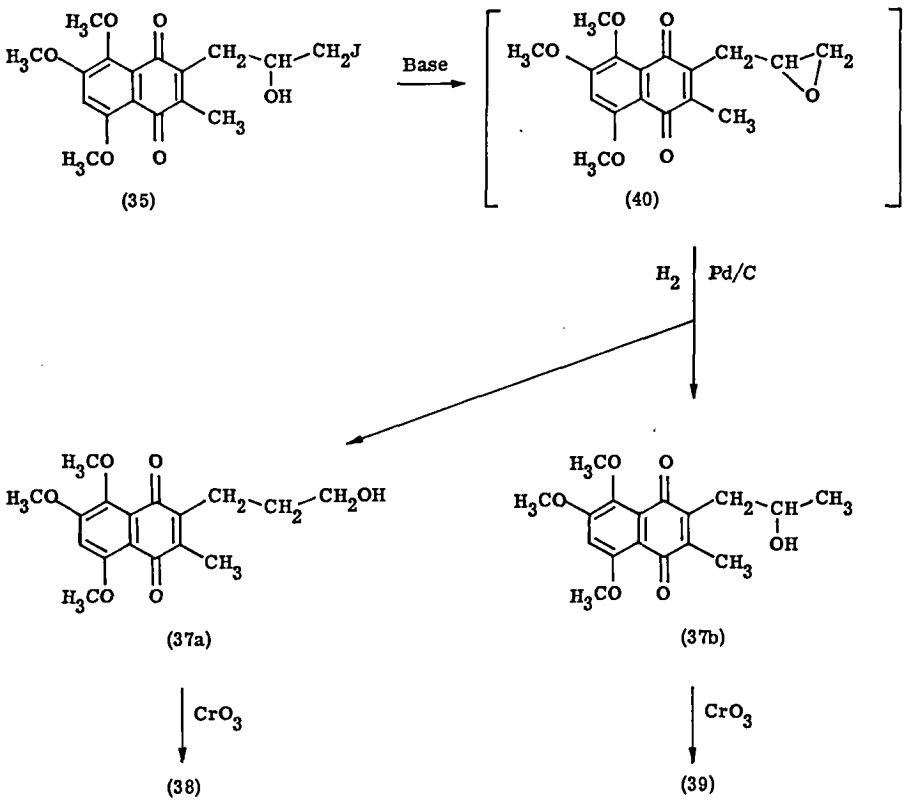


Fig. 4 IR-Spektrum von Javanicin-dimethyläther (39) aus natürl. Javanicin

Die Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen Aldehyd und Keton und zugleich ein erster Hinweis auf die Richtigkeit der Konstitutionshypothese für das Javanicin ergab sich aus dem Mischschmelzpunkt mit dem von Pfiffner[7] dargestellten Derivat (26) des Naturproduktes. Die zuerst eluierte Substanz (38) ergab eine Depression von 20°, während die zweite Substanz (39) nicht die geringste Veränderung des Schmelzpunktes zur Folge hatte.

Die Tatsache, dass ausgehend vom ausgezeichnet kristallinen, sicher einheitlichen Jodhydrin (35) durch die erwähnten Operationen die beiden Carbonylverbindungen (38) und (39) entstehen, kann nur folgendermassen erklärt werden:



Es musste durch die anwesende Base unter Abspaltung von Jodwasserstoff zunächst - ev. nur teilweise - das Epoxyd gebildet werden, welches dann hydrogenolytisch nach beiden bestehenden Möglichkeiten geöffnet wurde. Dadurch entstanden die beiden Alkohole (37a) und (37b), welche bei der Oxydation die aus dem Ansatz isolierten Carbonylverbindungen (38) und (39) lieferten.

Zur Vermeidung der Isomerisierung bei der Enthalogenierung wurde darauf in umgekehrter Reaktionsfolge zuerst das Jodhydrin (35) ins Jodketon (36) übergeführt. Diese Reaktion ergab unter den gleichen Bedingungen, wie sie zur Oxydation des Alkoholgemisches (37) angewandt worden waren, das Keton in einer Ausbeute von 57 %. Die Hydrierung des Jodketons (36) in Alkohol-Eisessig in Gegenwart von wenig Triäthylamin und Palladium-Kohle als Katalysator führte in mässiger Ausbeute zu einem Oel, welches an Kieselgel (Merck, Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert 41 % Javanicin-dimethyläther (39) ergab. Die Mischschmelzpunkte dieses Produktes mit dem Derivat des Naturproduktes (26)[7] und dem synthetischen Produkt (39) wiesen keine Depression auf.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass der Weg vom Jodhydrin (35) zum Javanicin-dimethyläther (39) über das Jodketon (36) viel günstiger und eindeutiger ist, als der zuerst gewählte. Zudem stand schon jetzt fest, dass die Konstitutionshypothese für das natürliche Javanicin richtig war, da der Mischschmelzpunkt zwischen dem synthetischen Acetonyl-naphthochinon (39) und dem entsprechenden Derivat des Naturproduktes zu keiner Depression führte.

c) Darstellung von Naphthochinonen aus α-Naphtholen durch Oxydation mit Frémy-Salz

Parallel zu den bisher erwähnten Arbeiten wurden an verschiedenen, β-substituierten α-Naphtholen der vorliegenden Reihe die Möglichkeiten der Oxydation zum Chinon mittels Frémy-Salz (Kalium-nitroso-disulfonat) untersucht. Dies war nötig, weil in Anwesenheit eines Acetonylrestes eine Oxydation mit Bleitetraacetat nicht in Frage kam. Dass letzten Endes bei der Bildung des Jodhydrins (35) das Naphthol auch gleich zum Chinon oxydiert würde, war nicht ohne weiteres vorauszusehen.

Die Darstellung von Chinonen mit Frémy-Salz ist von Teuber[21] an zahlreichen Beispielen untersucht worden. Er fand, dass Phenole mit freier p-Stellung immer zu p-Chinonen oxydiert werden. Einzige Ausnahme war das 1,5-Dihydroxy-naphthalin, welches ein Gemisch von 5-Hydroxy-naphthochinon-(1,2) und 5-Hydroxy-naphthochinon-(1,4) zu ungefähr gleichen Teilen lieferte[22]. Das regelwidrige Verhalten

21) H.-J. Teuber und Mitarbeiter, Ber. deutsch. chem. Ges. 85 - 92, zahlreiche Publikationen (1952-1959).
22) H.-J. Teuber und N. Götz, Ber. deutsch. chem. Ges. 87, 1236 (1954).

wird damit erklärt[22], dass in diesem Spezialfall o- und p-Chinon praktisch das gleiche Potential aufweisen, während sonst das Potential der p-Chinone durchwegs niedriger und die entsprechenden Verbindungen somit energieärmer und stabiler sind.

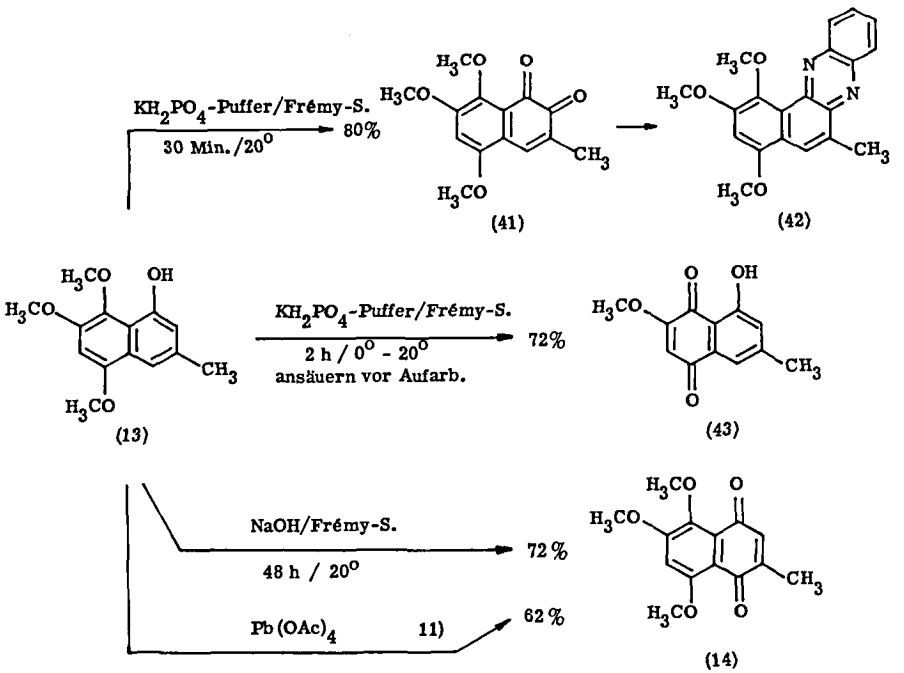
Bei der Umsetzung von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) mit Frémy-Salz wäre somit das Naphthochinon-(1,4) (14) zu erwarten gewesen. Ueberraschenderweise entstand aber unter Bedingungen, wie sie von Teuber[21] meistens angegeben werden (Zimmertemperatur, Kaliumdihydrogenphosphatpuffer), in 80-proz. Ausbeute das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,2) (41). Das dunkelrot-violette Produkt kristallisierte im Verlaufe der nach 30 Minuten beendeten Umsetzung aus dem Reaktionsgemisch und wurde als Phenazinderivat (42) charakterisiert.

Derselbe Ansatz wurde bei 0° wiederholt. Ein Extraktionsversuch nach zweistündiger Reaktionsdauer blieb erfolglos; es konnte kein organisches Produkt isoliert werden. Daraus wurde geschlossen, dass quantitativ das intermediäre Substitutionsprodukt vorliegen musste, welches ein Salz ist und deshalb nicht aus dem Wasser extrahiert werden kann. (Solche Substitutionsprodukte sind von Teuber[23] kristallin gefasst und durch Behandeln mit Salzsäure ins entsprechende Chinon übergeführt worden.) Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure konnte eine gelbe Substanz extrahiert werden, bei welcher es sich aber nicht um das gewünschte 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (14), sondern um das 2-Methoxy-6-methyl-8-hydroxy-naphthochinon-(1,4) (43) handelte. Wie diese Aetherspaltung stattgefunden hat, ist vollkommen unklar. Teuber[24] stellte Aetherspaltung unter Chinonbildung nur an p-Methoxy-anilinen fest, bei welchen beide o-Stellungen besetzt waren; auch fand er[25], dass zum Beispiel beim 1-Methyl-2-hydroxy-naphthalin das Frémy'sche Radikal in 1-Stellung angreift unter Bildung eines chinitrolartigen Substitutionsproduktes, welches aber bei saurer Hydrolyse das Ausgangsprodukt wieder zurückliefert. Ob diese Untersuchungsergebnisse von Teuber eine Erklärung für das Resultat des vorliegenden Versuches ermöglichen, ist sehr ungewiss.

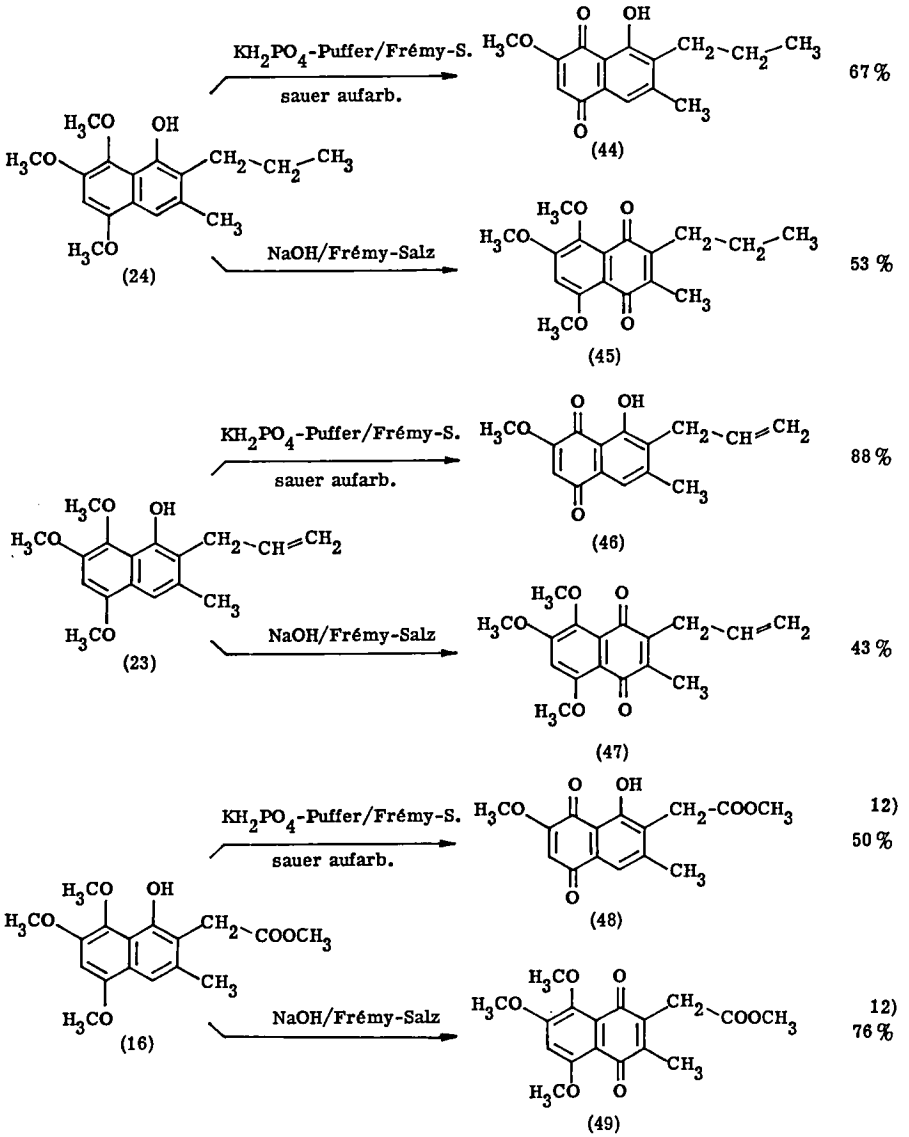
In einem weiteren Versuch wurde das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) in alkalischer Lösung mit Frémy-Salz umgesetzt. Nach zweitägiger Reaktionsdauer wurde der Ansatz ausgeschüttelt, wobei in 72-proz. Ausbeute das gewünschte 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (14) erhalten wurde. Es erwies sich mit dem von Steiner[11] durch Oxydation mit Bleitetraacetat hergestellten Produkt als identisch.

---

23) H.-J. Teuber und G. Thaler, Ber. deutsch. chem. Ges. 92, 667 (1959).
24) H.-J. Teuber und M. Hasselbach, Ber. deutsch. chem. Ges. 92, 674 (1959).
25) H.-J. Teuber und N. Götz, Ber. deutsch. chem. Ges. 89, 2654 (1956).



Unter den gleichen Bedingungen wurden auch das 2-Propyl-3-methyl-5, 7, 8-trimethoxy-naphthol-(1) (24) und das 2-Allyl-3-methyl-5, 7, 8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) mit Frémy-Salz umgesetzt, während Schmidt[12] die selben Reaktionen mit dem 2-[Carbomethoxy-methyl]-3-methyl-5, 7, 8-trimethoxy-naphthol-(1) (16) ausführte. In allen drei Fällen bestätigten sich die am 3-Methyl-5, 7, 8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) gemachten Erfahrungen.


KH2PO4-Puffer/Frémy-S.
sauer aufarb.
NaOH/Frémy-Salz
(24)
(44)
(45)
67 %
53 %
KH2PO4-Puffer/Frémy-S.
sauer aufarb.
NaOH/Frémy-Salz
(23)
(46)
(47)
88 %
43 %
KH2PO4-Puffer/Frémy-S.
sauer aufarb.
NaOH/Frémy-Salz
(16)
(48)
(49)
12)
50 %
12)
76 %

Zur Identifizierung der dargestellten Chinone

Neben den üblichen mikroanalytischen Bestimmungen erwiesen sich vor allem die NMR-Spektren als ein wichtiges Hilfsmittel zur schnellen Identifizierung der durch die verschiedenen Varianten von Frémy-Salz-Oxydationen erhaltenen Naphthochinone. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass die untersuchten Substanzen bei relativ hohem Molekulargewicht wenige Protonen aufweisen und diese wiederum von recht unterschiedlichem Charakter sind, so dass stets eine genaue Zuordnung möglich war. Im Hinblick auf die von Pfiffner[7] bei der Methylierung von natürlichen Naphthazarin-Derivaten erhaltenen isomeren Naphthochinon-Derivate[26] waren besonders die NMR-Spektren der Oxydationsprodukte des in 2-Stellung substituierten 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) von grossem Interesse. Je nach der Lage der Bande des einzigen, am Kern noch vorhandenen Protons konnte auf Grund der an den synthetischen Produkten gesammelten Erfahrungen sofort entschieden werden, ob sich die Chinongruppierung im A- oder im B-Ring befand. Pfiffner[7] ist auf diese Tatsache ausführlich eingegangen und hat auch eine eindrückliche Tabelle (welche auch die synthetischen Produkte umfasst) über die chemische Verschiebung dieses Kernprotons zusammengestellt. Es sollen deshalb hier nur drei charakteristische Spektren wiedergegeben werden:

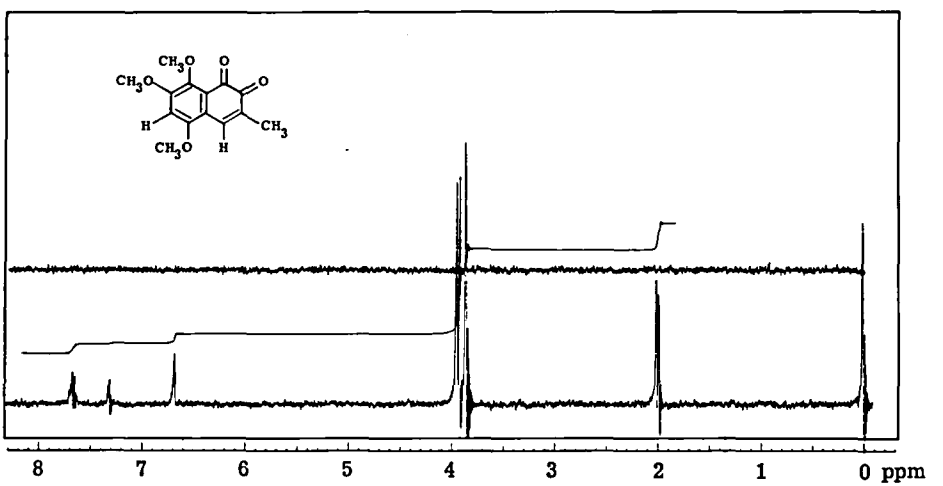


Fig. 5 NMR-Spektrum von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,2) (41)

26) Vgl. S. 19.

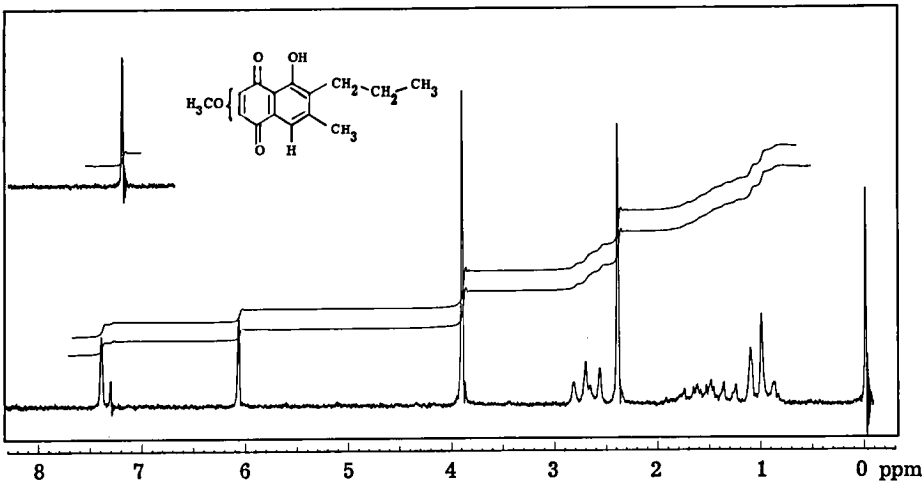


Fig. 6 NMR-Spektrum von 2-Methoxy-6-methyl-7-propyl-8-hydroxy-naphthochinon-(1,4) (44)

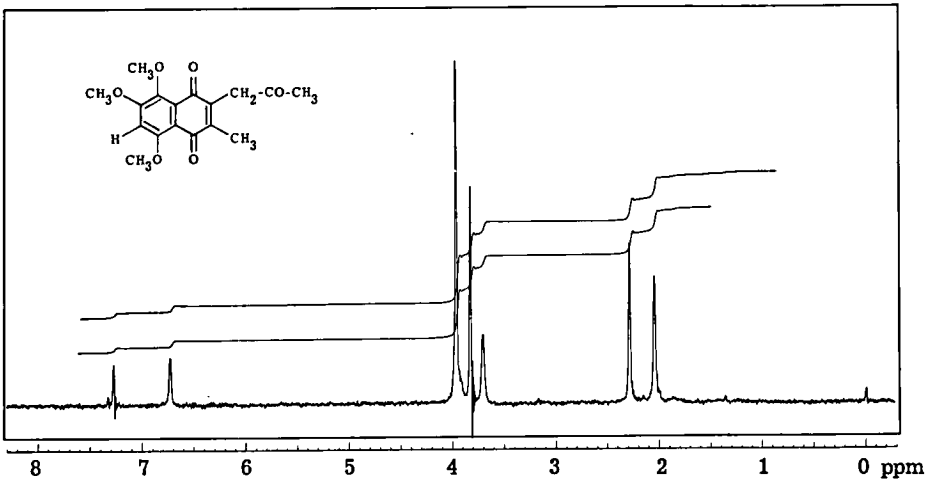


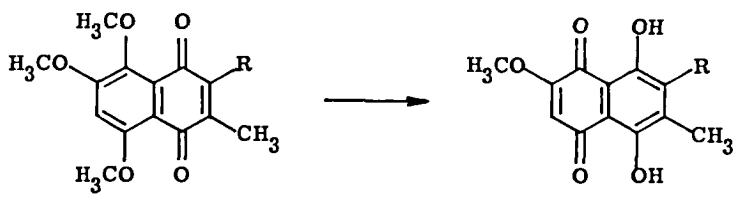
Fig. 7 NMR-Spektrum des synth. Javanicin-dimethyläthers (39). Das entsprechende Spektrum aus Naturprodukt ist von Pfiffner[7] aufgenommen worden

d) Selektive Entmethylierung der α-ständigen Methoxylgruppen unter Ausbildung von Naphthazarinsystemen.

Es wurde schon früher erwähnt, dass diesem Problem eine ganz besondere Bedeutung zukam, sind doch Aetherbindungen im allgemeinen sehr stabil und nur unter energischen Bedingungen angreifbar. Die zahlreichen Publikationen über Aetherspaltungen[27)28)] basieren auf dem Angriff auf die freien Elektronen des Aether-Sauerstoffs. Dieser Angriff kann erfolgen durch Lewis-Säuren ($AlCl_3$, $ZnCl_2$ usw.) oder Protonen unter Bildung von Oxoniumionen. Da Oxoniumionen starke Säuren sind, müssen zu ihrer Gewinnung logischerweise möglichst stark dissoziierte Säuren verwendet werden. Aus diesem Grunde wird unter den Mineralsäuren am häufigsten die Jodwasserstoffsäure zur Spaltung von Aethern verwendet. Sehr oft werden auch Hydrochloride verschiedenster organischer Stickstoffbasen verwendet, deren Vorteil in der sehr starken Dissoziation der Ammoniumsäuren und der Homogenität der Reaktionsgemische liegt. Fast alle Vorschriften geben Reaktionstemperaturen zwischen 120 und 230° an und arbeiten oft im Bombenrohr. In seltenen Fällen, wenn sehr stabile Endprodukte entstehen, werden auch andere Spaltungsmethoden angewendet, z.B. thermische Spaltung, reduktive Spaltung, dehydrierende Spaltung usw.

Aluminiumchlorid wurde 1892 von Hartmann und Gattermann[29)] als Aether-Spaltungsmittel entdeckt. Es wurde seither in vielen Fällen zu diesem Zweck verwendet. Merck hat sogar ein Patent[30)] zur Darstellung von Monoalkyläthern aus Dialkyläthern zweiwertiger Phenole mittels Aluminiumchlorid angemeldet. Es handelte sich dabei aber bloss um die empirische Feststellung unter welchen Bedingungen und bei welchem Verhältnis der Reagenzien eine optimale Ausbeute an partiell entalkyliertem Produkt erzielt werden konnte.

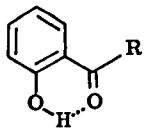
Für die Lösung des in dieser Arbeit gestellten Problems der selektiven Entmethylierung (50→51) waren zwei Ueberlegungen entscheidend:



(50) (51)

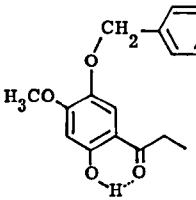
27) A. Lüttringhaus, Angew. Chem. 51, 915 (1938).
28) R.L. Burwell, Jr., Chem. Reviews, 54, 615 (1954).
29) C. Hartmann und L. Gattermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 3531(1892).
30) D.R.P. 94852 (1897).

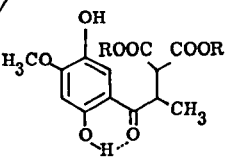
1. Die Stabilität der 6-Ring Chelate (52), gebildet durch phenolische Hydroxyl- und peri-ständige Carbonylgruppen

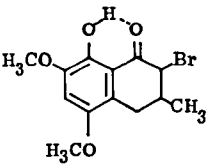


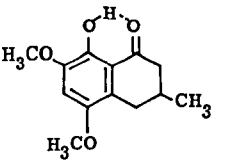
(52)

Dass diese Gruppierung eine besondere Stabilität aufweist, ist bekannt und konnte auch im Verlaufe der Javanicin-Synthese immer wieder festgestellt werden. Steiner[11] beobachtete bei der Benzylierung von 2,5-Dihydroxy-4-methoxy-propiophenon, dass unter gewissen Bedingungen eine grosse Menge Monobenzyläther (53) entsteht. Bei den Versuchen zur katalytischen Reduktion von Aryl-ketogruppen fand ebenfalls Steiner[11], dass eine Reduktion bei Vorhandensein eines Chelatringes (54) unmöglich ist. Bei der Bromierung von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) mit Brom in Eisessig erhielt Schmidt[12] das in 8-Stellung entmethylierte α-Bromtetralon (55). Schliesslich konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei der Herstellung von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) durch Cyclisation mit Polyphosphorsäure oft ein gelbes Nebenprodukt entsteht: das 3-Methyl-5,7-dimethoxy-8-hydroxy-tetralon-(1) (56). Dieses partiell entmethylierte Produkt entsteht bei unvorsichtiger Hydrolyse der Polyphosphorsäure, wenn die Temperatur mehrere Minuten über die Cyclisationstemperatur ansteigt. Interessant ist auch die Tatsache, dass die Hydroxylverbindung (56) an Kieselgel vor dem Trimethoxy-tetralon (12) eluiert wird, während an Aluminiumoxyd die Reihenfolge umgekehrt ist - vermutlich zufolge grösserer Affinität von Alumiumoxyd zum Chelatsystem (52) als zu einer freien Ketogruppe.


(53)


(54)

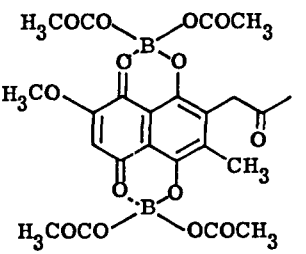

(55)


(56)

Diese Tatsachen berechtigten zur Hoffnung, dass unter milden Bedingungen eine selektive Entmethylierung möglich wäre, wenn eine stabile Anordnung gemäss Formel (52) entstehen kann. Dies gilt natürlich ganz besonders für das Naphthazarinsystem.

2. Stabilität der Komplexe von Erdmetallen mit Naphthazarin- und Juglonsystemen

Weiss und Nord[6] haben von Javanicin einen Diborkomplex (57) herstellen können:

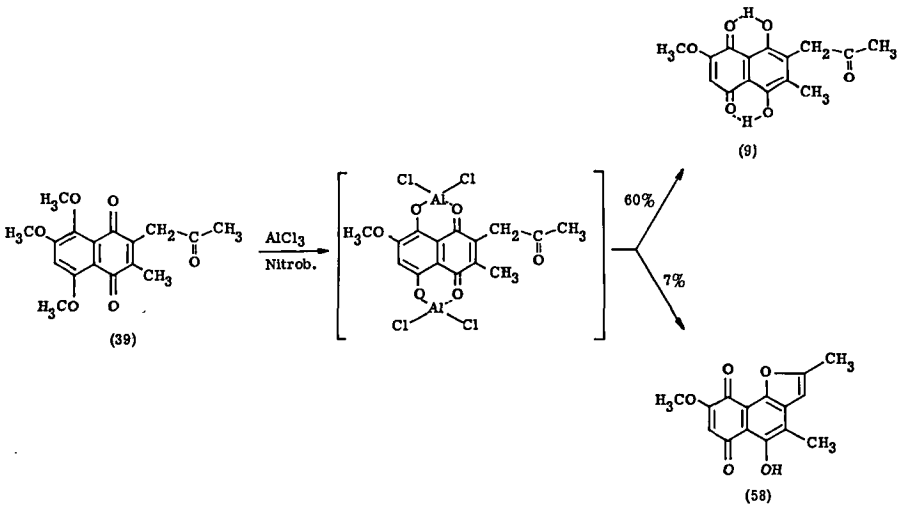

(57)

Alizarin bildet besonders mit Aluminium einen stabilen Komplex, welcher als Farbstoff verwendet werden kann. Sind Naphthazarine auf Aluminiumoxyd aufgezogen, können sie nicht mehr oder nur noch als Aluminiumkomplexe mit sehr polaren Lösungsmitteln eluiert werden. Diese Tatsachen sprechen für Aluminiumchlorid als Spaltungsmittel, ist doch dadurch eine Hauptbedingung für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf erfüllt: Bildung eines stabilen Endproduktes. Es bleibt bloss die Frage, ob der Alumiumkomplex ohne Schwierigkeiten hydrolysierbar ist.

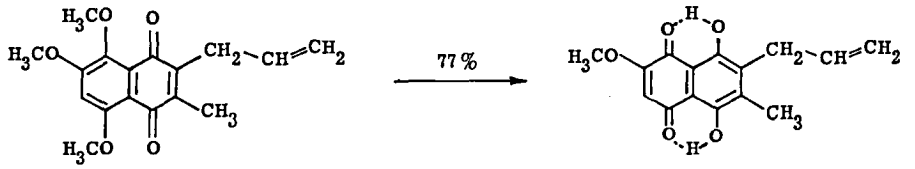
Unter diesen Voraussetzungen wurden die praktischen Versuche unternommen. Zur Ermöglichung einer homogenen Reaktion - einer weiteren Bedingung für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf - kamen als Lösungmittel nur Aether oder Nitrobenzol in Betracht, welche allein Aluminiumchlorid gut lösen. Weil das Arbeiten mit Aether angenehmer ist, wurde zunächst der synthetische Javanicin-dimethyläther (39) in diesem Lösungsmittel mit Aluminiumchlorid umgesetzt. Es trat augenblicklich Fällung eines dunkelblauen Oels ein, welches bei saurer Hydrolyse das Ausgangsmaterial wieder zurücklieferte. An dieser Stelle wurden erfolglos auch Spaltungsversuche mit Bromwasserstoff und Jodwasserstoff in Eisessig unternommen. Erfolg brachten die Versuche mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol. Das Ausgangsmaterial wurde in abs. Nitrobenzol gelöst und mit einem grossen Ueberschuss an Aluminiumchlorid (in Nitrobenzol gelöst) versetzt. Es trat augenblicklich Dunkelrotfärbung ein, ohne dass etwas ausfiel. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde bei verschiedenen Ansätzen mit gleichem Erfolg 30 Minuten bis 2 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung war äusserst einfach. Die Lösung wurde mit eiskalter ca. 4N Salzsäure versetzt, wobei die wässrige Phase durch den wasserlöslichen Aluminiumkomplex des Naphthazarinsystems karminrot gefärbt wurde. Das Nitrobenzol konnte durch Ausschütteln mit Aether leicht entfernt werden. Die salzsaure Lösung des Komplexes wurde solange bei 50° der Hydrolyse überlassen, bis eine Probe im Reagenzglas durch Schütteln mit Essigester vollständig entfärbt wurde. Während der Hydrolyse wechselte die Farbe von karminrot nach rot. Die papierchromatographische Untersuchung[31)] des Rohproduktes ergab nicht nur die Anwesenheit von Javanicin (9), sondern auch von Anhydro-javanicin (58). Dies ist verständlich, kann doch Javanicin (2) in ätherischer Salzsäure mit Zinkchlorid in Anhydro-javanicin (58) übergeführt werden[4)]. Wurde der Aluminiumkomplex bei Temperaturen von über 50° hydrolysiert, so stieg die Ausbeute an Anhydro-javanicin (58) auf Kosten des Javanicins (9). Das Gemisch Javanicin (9) - Anhydro-javanicin (58) konnte durch Ausschütteln getrennt werden, da Javanicin (9) im Gegensatz zu Anhydro-javanicin (58) in 0,1N Natronlauge gut löslich ist. Bei dieser Trennung musste viel Aether verwendet werden, damit möglichst wenig Anhydro-javanicin (58) in die wässrige Phase ging.

---

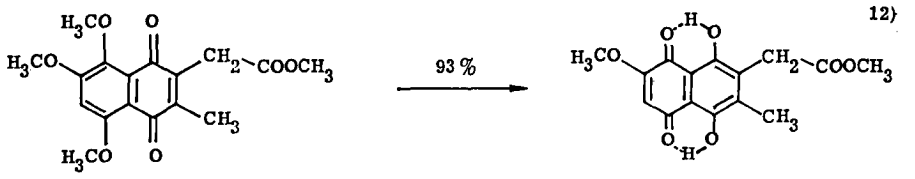
31) Nach A. Pfiffner, 7).



Auf die gleiche Weise wurde auch das 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (47) mit Leichtigkeit selektiv entmethyliert. Bei diesem Ansatz kristallisierte das rote Produkt (59) bei der Hydrolyse direkt aus. Dass die Methode allgemein anwendbar ist, zeigten auch die Versuche von Schmidt[12], der das 2-[Carbomethoxy-methyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (17) selektiv entmethylierte und von Pfiffner[7], welcher dasselbe mit den aus Naturprodukten dargestellten Methyläthern von Javanicin (25,26) und Anhydro-fusarubin (61) ausführte. Interessant ist die Tatsache, dass bei der Spaltung des Anhydro-fusarubinmethyläthers (61) auch der Enolätherring hydrolytisch geöffnet wurde unter Bildung von Fusarubin (3).

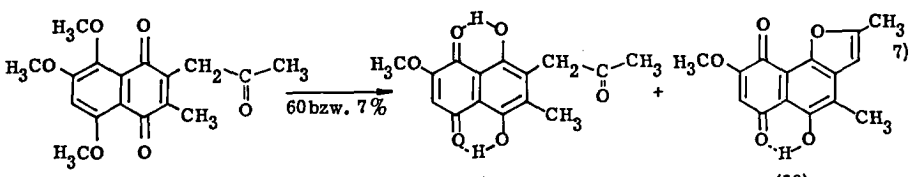


(47) (59)



12)

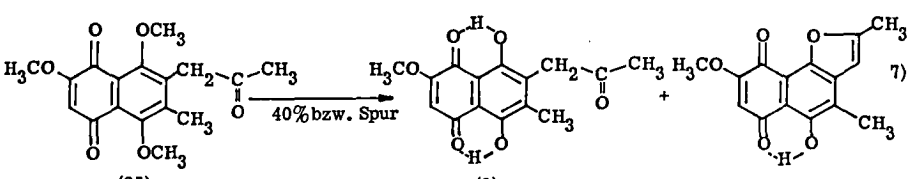
(49) (60)



7)

(26) (2) (58)

(aus Naturprodukt)

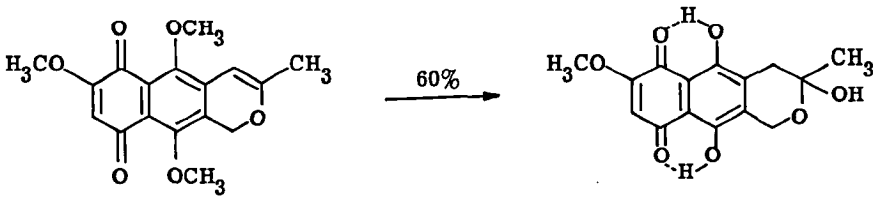


7)

(25) (2) (58)

(aus Naturprodukt)

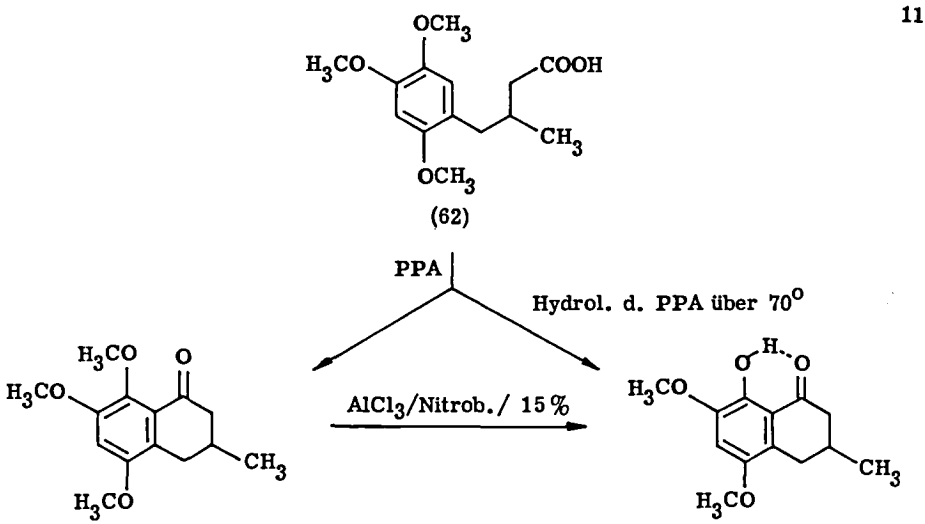
7)



(61) (3)

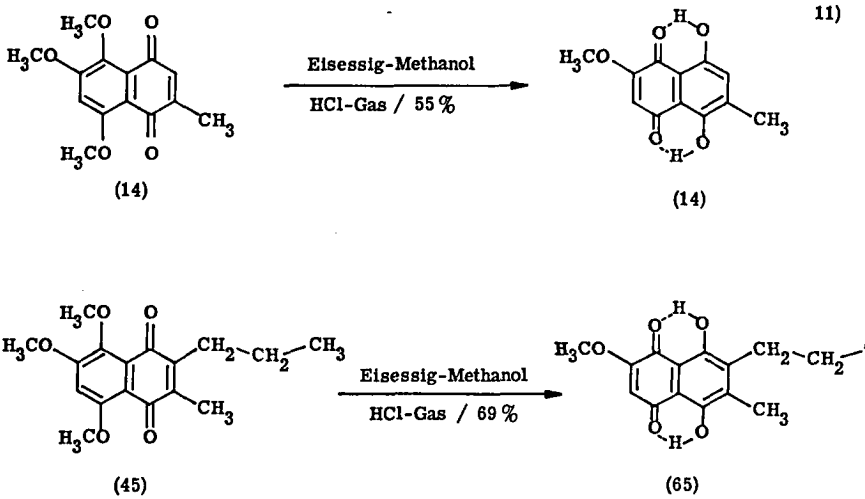
Dass diese neue, selektive Entmethylierungsmethode auch in Fällen anwendbar ist, in denen ein gewöhnlicher Chelatring (50) entsteht, konnte am 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) gezeigt werden. Auch hier erfolgte selektive Entmethylierung in 8-Stellung. Der Aluminiumkomplex ist in diesem Falle jedoch sehr unstabil, so dass nur ca. 15 % des Produktes (63) als Komplex aus dem Nitrobenzol gewonnen werden konnten. Das bei der Aufarbeitung freigesetzte Produkt konnte nicht aus dem Nitrobenzol herausgeholt werden, da es in Natronlauge nicht löslich ist. Das gelbe Produkt erwies sich mit dem Nebenprodukt der Cyclisation von β-[2,4,5-Trimethoxy-benzyl]-buttersäure (62)[11] mit Polyphosphorsäure als identisch.

11)



(62) (12) (63)

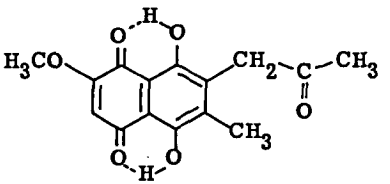
Steiner[11] hat das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (14) in Eisessig-Methanol mit trockenem HCl-Gas zum entsprechenden Naphthazarinderivat (64) partiell entmethylieren können. Um einen möglichst guten Ueberblick über die Möglichkeiten der selektiven Entmethylierung zu erlangen, wurde diese Methode an allen erwähnten Substanzen ebenfalls anzuwenden versucht. Ein Erfolg war jedoch nur beim 2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (45) zu verzeichnen.



11)

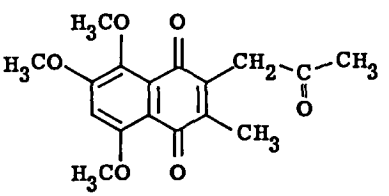
Die Konstitution des natürlichen Javanicins

In der Einleitung[32] ist dargelegt worden, wie es zur Konstitutionshypothese (9) für Javanicin als eines 2-Methoxy-6-methyl-7-acetonyl-naphthazarins kam.



(9)

Dass diese Hypothese richtig ist, stand schon fest, als das 2-Acetonyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (39) dargestellt werden konnte[33]. Dieses Produkt stimmte vollkommen überein mit dem entsprechenden Methylierungsprodukt, welches Pfiffner[7] aus dem natürlichen Javanicin hergestellt hatte. Die beiden Substanzen entsprechen sich in Farbe, Kristallform, Schmelzpunkt (Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression), IR-, NMR- und UV-Spektren, sowie im Rf-Wert[7].



(39)

32) Vgl. S. 9-12.
33) Vgl. S. 23.

Wohl das wichtigste dieser Kriterien dürfte der Mischschmelzpunkt sein, da bei einem Positionswechsel der Methoxylgruppe in den Spektren kaum grosse Unterschiede auftreten würden. Diese Ueberlegung gilt auch für den Vergleich zwischen synthetischem und natürlichem Javanicin. Auch beim Vergleich dieser beiden Substanzen konnte völlige Uebereinstimmung festgestellt werden: Gleiche Farbe, Kristallform, Schmelz- und Mischschmelzpunkt (206,5 - 207,5^{o}) und gleicher Rf-Wert[7].

Auch das als Nebenprodukt gefasste synthetische Anhydro-javanicin (58) gab mit der von A. Pfiffner[7] aus Naturprodukt dargestellten Substanz keine Schmelzpunktsdepression (Smp. 245°).

Mit dieser lückenlosen Uebereinstimmung zwischen Naturprodukten und synthetischen Substanzen über 3 Stufen ist das natürliche Javanicin eindeutig als 2-Methoxy-6-methyl-7-acetonyl-naphthazarin (9) identifiziert.

EXPERIMENTELLER TEIL[34)]

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13)

2 g (8mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) wurden in 25 ml p-Cymol suspendiert. Die Suspension wurde mit 500 mg 10-proz. Palladium-Kohle versetzt und dann durch rasches Aufheizen zum Sieden gebracht. Nach 3 Stunden Kochen am Rückfluss unter Stickstoff wurde abgekühlt, der Katalysator über Celite abfiltriert und mit Chloroform gut nachgewaschen. Chloroform und p-Cymol wurden am Rotationsverdampfer entfernt (das p-Cymol unter Hochvakuum). Beim Abkühlen kristallisierte das Rohprodukt durch. Zur völligen Reinigung wurde die Substanz in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen, an Aluminiumoxyd der Aktivität II filtriert und aus Feinsprit kristallisiert. Der Mischschmelzpunkt mit dem von Steiner[11)] dargestellten Naphthol gab keine Depression. Ausbeute 1,8 g (90,8%). Smp. 92-94°.

3,159 mg Substanz gaben 7,842 mg CO_2 und 1,826 mg H_2O

$C_{14}H_{16}O_4$	Ber.	C 67,73	H 6,50 %
	Gef.	C 67,75	H 6,47 %

1-Allyloxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthalin (22)

40 g (0,14 Mol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) wurden in 900 ml abs. Aceton gelöst, mit 90 g (0,65 Mol) wasserfreier Pottasche und 90 g (0,75 Mol) Allylbromid versetzt und 15 Stunden unter ständigem Rühren am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem festen Rückstand wurde mit 150 ml kaltem, abs. Alkohol das unveränderte Ausgangsprodukt herausgewaschen. Die alkoholische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand erneut zur Allylierung angesetzt. Nach sechsmaliger Wiederholung dieses Verfahrens erreichte die Ausbeute an Allyläther (22) 29 g (64 %). Eine Probe wurde aus Aethanol umkristallisiert. Smp. 119-120°.

3,354 mg Substanz gaben 8,699 mg CO_2 und 2,073 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_4$	Ber.	C 70,81	H 6,99 %
	Gef.	C 70,79	H 6,92 %

34) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. Manser) ausgeführt.

2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23)

4 g (13,8 mMol) 1-Allyloxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthalin (22) wurden in 70 ml N,N-Diäthylanilin gelöst und während 6 Stunden im Bombenrohr auf 200-210° erhitzt. Die hellgelbe Lösung wurde in 500 ml Aether aufgenommen, die ätherische Lösung dreimal mit verdünnter, eiskalter Salzsäure behandelt, mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das ölige Rohprodukt wurde an Aluminiumoxyd der Aktivität II mit Tetrachlorkohlenstoff chromatographiert. Es konnten 3,6 g (90%) weiss kristallisierendes Produkt vom Smp. 61° eluiert werden.

3,248 mg Substanz gaben 8,396 mg CO_2 und 2,034 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_4$	Ber.	C 70,81	H 6,99 %
	Gef.	C 70,54	H 7,00 %

2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (24)

397 mg (1,37 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 15 ml Eisessig gelöst, mit 60 mg 10-proz. Palladium-Kohle versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam 10 Minuten nach Reaktionsbeginn die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Das ölige Rohprodukt wurde in Aether aufgenommen, die ätherische Lösung mit Kaliumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das braune Oel wurde im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 354 mg (89%). Sdp. 180-190°/0,01 mm Hg.

3,366 mg Substanz gaben 8,688 mg CO_2 und 2,306 mg H_2O

$C_{17}H_{22}O_4$	Ber.	C 70,32	H 7,64 %
	Gef.	C 70,44	H 7,67 %

2-[β-Brom-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (27)

185 mg (0,64 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 2 ml Eisessig gelöst, mit 10 ml 33-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt und 5 Stunden bei +4° stehen gelassen. Die dunkle Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, zweimal mit je 40 ml Aethanol versetzt und

wiederum eingedampft. Das grüne Oel wurde in Aethanol mit Aktivkohle entfärbt. Nach dem Eindampfen wurden 110 mg (46%) gelbes Oel erhalten, welches durch Bespritzen mit Methanol und Petroläther bei -16° kristallisiert werden konnte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Methylenchlorid schmolzen die gelben Kristalle bei 106-108°.

3,317 mg Substanz gaben 6,624 mg CO_2 und 1,739 mg H_2O

$C_{17}H_{21}O_4Br$	Ber.	C 55,29	H 5,73 %
	Gef.	C 54,50	H 5,86 %

2-[β,γ-Dibrom-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (28)

162 mg (0,56 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 92,5 mg (0,58 mMol) Brom in 6,5 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Zu Beginn erfolgte die Entfärbung momentan. Nach Zugabe von 5 ml Bromlösung wurde die Reaktionslösung allmählich dunkler. Nach 2 Stunden Kochen am Rückfluss war die Lösung wieder entfärbt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, die zurückgebliebenen 195 mg Oel in Alkohol aufgenommen und mit Aktivkohle entfärbt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol wurden 170 mg (66%) gelbe Kristalle erhalten. Smp. 123-124°.

3,152 mg Substanz gaben 5,382 mg CO_2 und 1,326 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_4Br_2$	Ber.	C 45,56	H 4,50 %
	Gef.	C 46,18	H 4,67 %

2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-1-acetat (29)

1167 mg (4 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 30 ml Pyridin gelöst, mit 30 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und 90 Minuten am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Aether geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit eiskalter 2N Salzsäure, mit 2N Kaliumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (1262 mg) wurde an Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert. Mit Tetrachlorkohlenstoff-Methylenchlorid 1:1 konnten 1076 mg (81%) weisses, kristallines Produkt eluiert werden. Smp. 98-100°.

2,960 mg Substanz gaben 7,453 mg CO_2 und 1,785 mg H_2O

$C_{19}H_{22}O_5$	Ber.	C 69,07	H 6,71 %
	Gef.	C 68,71	H 6,74 %

Octan-4-on (33) (Erhitzen im Bombenrohr)

1,93 g (10 mMol) 4-Brom-octan (32) wurden zusammen mit 1,5 g (20 mMol) Trimethylaminoxyd in 25 ml abs. Chloroform gelöst. Diese Lösung wurde 2½ Stunden im Bombenrohr auf 120-130° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit etwas Chloroform verdünnt, mit 2N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel bei 35° im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 165°/720 mm Hg destilliert. Ausbeute 620 mg (46%). Das Keton (33) wurde als Semicarbazon identifiziert.

Octan-4-on (33) (Kochen am Rückfluss)

1,5 g (20 mMol) Trimethylaminoxyd und 1,93 g (10 mMol) 4-Brom-octan (32) wurden in 25 ml abs. Chloroform gelöst und 48 (24,12) Stunden am Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das Chloroform bei 35° im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 250 ml Aether aufgenommen, die ätherische Lösung mit 2N Salzsäure und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das gelbe Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei Normaldruck destilliert. Ausbeute 784 mg (75%) (52%, 35%). Das Produkt (33) wurde als Semicarbazon charakterisiert.

Anhydro-dihydro-4-desoxy-javanicin-dimethyläther-(5,8) (30)

245 mg (0,85 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 15 ml Eisessig gelöst, mit 5 ml 33-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt und 15 Stunden stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der ölige, dunkle Rückstand mehrmals mit Chloroform versetzt und wieder eingedampft. Das dunkle Oel wurde zusammen mit 500 mg Trimethylaminoxyd in 20 ml abs. Chloroform gelöst. Dabei hellte sich die Lösung sofort auf. Die Reaktionslösung wurde dreieinhalb Stunden im Bombenrohr auf 120-130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde etwas Chloroform zugegeben, mit 2 N Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (227 mg hellgelbes Oel) wurde an Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert. Mit Tetrachlorkohlen-

stoff-Methylenchlorid 1:2 konnten 175 mg (71%) weisses, kristallines Produkt eluiert werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol betrug der Schmelzpunkt 142-143°.

3,680 mg Substanz gaben 9,522 mg CO_2 und 2,302 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_4$	Ber.	C 70,81	H 6,99 %
	Gef.	C 70,61	H 7,00 %

2-[γ-Jod-β-hydroxy-propyl]-3-methyl-4,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (35)

8,64 g (30 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 100 ml Dimethylformamid, 5 ml Eisessig und 5 ml Wasser gelöst. Unter kräftigem Rühren wurden 11,6 g (60 mMol) N-Jodsuccinimid zugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich sofort dunkelrot. Nach 22-stündigem Rühren wurden 500 ml Eiswasser zugegeben und dreimal mit 500 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit Kaliumbicarbonatlösung, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff wurden 5,6 g (42%) orangerote Kristalle vom Smp. 150-152° (Zers.) erhalten.

3,750 mg Substanz gaben 6,291 mg CO_2 und 1,453 mg H_2O
2,823 mg Substanz verbrauchten 1,904 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{17}H_{19}O_6J$	Ber.	C 45,66	H 4,29	J 28,44 %
	Gef.	C 45,80	H 4,33	J 28,54 %

2-[γ-Jod-β-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphtochinon-(1,4) (35)

(Schlechtere Lösungsmittel-Variante)

Zu 1,05 g (3,6 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23), gelöst in 25 ml Dioxan, wurden unter Rühren eine Lösung von 0,97 g (4,3 mMol) N-Jodsuccinimid in 7 ml Wasser und 4,2 ml 1N Perchlorsäure gegeben. Die sofort dunkel gewordene Reaktionslösung wurde 14 Stunden weitergerührt, danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 100 ml Eiswasser versetzt. Das Produkt wurde mit Äther-Chloroform 7:1 extrahiert und die organische Phase mit Wasser, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung (starke Entfärbung) und wieder

mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff wurden 320 mg (18,5%) orangerote Kristalle erhalten. Smp. 147-148°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus einem entsprechenden Ansatz in Dimethylformamid erhaltenen Produkt gab keine Depression.

2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (34)

Zu einer Lösung von 1,5 g (5,2 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) in 20 ml Dimethylformamid, 1 ml Eisessig und 1 ml Wasser wurden unter Rühren 1,38 g (7,8 mMol) N-Bromsuccinimid gegeben. Die Lösung wurde sofort dunkelbraun. Nach 15 Stunden Rühren wurde mit 150 ml Wasser versetzt und das Produkt mit Aether-Chloroform 7:1 extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach einmaligem Umrkistallsieren aus Tetrachlorkohlenstoff wurden 480 mg (30%) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (47) erhalten. Smp. 98-100°. Der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden, durch Oxydation mit Frémy-Salz dargestellten Produkt gab keine Depression.

2-[γ-Brom-β-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (34a)

302 mg (1 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (34) wurden in 7 ml Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 205 mg (1,15 mMol) N-Bromsuccinimid in 5 ml Wasser und mit 1,2 ml 1N Perchlorsäure versetzt und drei Tage stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine Stunde auf 50° erwärmt, dann das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff wurden 38 mg (9%) orange Kristalle erhalten. Smp. 142-143°.

3,478 mg Substanz gaben 6,501 mg CO_2 und 1,440 mg H_2O

$C_{17}H_{19}O_6Br$	Ber.	C 51,14	H 4,80 %
	Gef.	C 51,01	H 4,67 %

2-[β-bzw. γ-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (37a u. 37b)

1,05 g (2,3 mMol) 2-[γ-Jod-β-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (35) wurden in 100 ml abs. Alkohol und 75 ml Eisessig gelöst, mit 3 ml Triäthylamin und 400 mg 10-proz. Palladium-Kohle versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, wobei sich die farblose Lösung unter Luftzutritt sofort wieder gelb färbte. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das gelbe Oel in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit 2N Salzsäure, mit 2 N Kaliumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Es wurden 732 mg (97%) Oel erhalten, welches ohne weitere Reinigung zur Oxydation mit Chromtrioxyd angesetzt wurde.

2-Acetonyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (39) (Javanicin-dimethyläther) und
2-[Propanal-(3')]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (38)

732 mg (2,3 mMol) 2-[β-bzw. γ-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (37a u. 37b) wurden in 360 ml Eisessig, 72 ml Wasser und 0,54 ml 2N Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde gut gerührt und im Verlaufe von 5 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 1,115 g (11 mMol) Chromtrioxyd in 3,6 ml Wasser und 3,6 ml Eisessig versetzt. Es wurde bei Zimmertemperatur 48 Stunden weitergerührt. Zur Zerstörung nicht verbrauchten Oxydationsmittels wurde mit 100 ml Methanol versetzt und weitere 4 Stunden gerührt. Anschliessend wurde 2 Stunden auf 40 - 50° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 300 ml Chloroform und 300 ml Wasser verteilt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit 2N Kaliumbicarbonatlösung, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Als Rückstand wurden 251 mg Oel erhalten. Das Oel wurde an 60 g Kieselgel (Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert. Mit Benzol-Chloroform 1:1 konnten 95,3 mg (13%) Aldehyd (38) eluiert werden, welcher nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 168-169° schmolz und mit dem aus dem Naturprodukt hergestellten Javanicin-dimethyläther eine Schmelzpunktsdepression von 20° ergab.

Mit Benzol-Chloroform 2:3 konnten noch 23 mg (3%) Javanicin-dimethyläther (39) eluiert werden, welcher nach Umkristallisieren aus Benzol bei 169-170° schmolz und mit dem entsprechenden Derivat des natürlichen Javanicins keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Mikroanalytische Bestimmungen konnten vom Aldehyd (38) nicht ausgeführt werden, da sich die Substanz beim Trocknen im Hochvakuum zersetzte. Die Struktur

ist jedoch durch IR-Spektren, Schmelz- und Mischschmelzpunkt ausreichend gesichert.

2-[γ-Jod-β-keto-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (36)

4,2 g (9,4 mMol) 2-[γ-Jod-β-hydroxy-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (35) wurden in 1335 ml Eisessig gelöst und mit 267 ml Wasser und 2 ml 2N Schwefelsäure versetzt. Im Verlaufe von 10 Minuten wurde unter Rühren eine Lösung von 4,14 g (41 mMol) Chromtrioxyd in 30 ml Eisessig-Wasser 1:1 zugetropft. Dabei wechselte die Farbe der Lösung rasch von orangerot nach dunkelrot. Die Reaktionslösung wurde drei Tage bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 400 ml Methanol versetzt und 4 Stunden auf 45 - 50° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand zwischen 500 ml Chloroform und 500 ml Wasser verteilt und die wässrige Phase verworfen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit 2N Kaliumbicarbonatlösung, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Das gelbe Oel, welches zum Teil kristallisierte, wog 2,4 g (57%). Eine Probe wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Die gelbroten Nadeln schmolzen bei 159-160°.

3,833 mg Substanz gaben 6,451 mg CO_2 und 1,349 mg H_2O
3,060 mg Substanz verbrauchten 2,075 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$
3,149 mg Substanz verbrauchten 6,157 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{17}H_{17}O_6J$	Ber.	C 45,96	H 3,86	J 28,54	O-CH_3 20,23 %
	Gef.	C 45,93	H 3,94	J 28,69	O-CH_3 20,97 %

2-Acetonyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (39)
(Javanicin-dimethyläther)

300 mg (0,67 mMol) 2-[γ-Jod-β-keto-propyl]-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (36) wurden in 20 ml Aethanol und 50 ml Eisessig gelöst, mit 2 ml Triäthylamin und 600 mg 10-proz. Palladium-Kohle versetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Minuten war die Reaktion beendet und die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert. Dabei färbte sich die farblose Lösung bei Luftzutritt sofort wieder leuchtend gelb. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser, mit 2N Salzsäure, mit 2N Kaliumbicarbonatlösung, mit 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Es wurden 145 mg goldgelbes Oel er-

halten. Zur weiteren Reinigung wurde an Kieselgel (Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert. Die Substanz wurde mit Benzol-Chloroform 1:1 aufgezogen. Nachdem sich das Gemisch in drei gefärbte Zonen aufgetrennt hatte, wurde die Säule sorgfältig ausgestossen, in die einzelnen Zonen zerlegt und diese einzeln mit Chloroform auf einer G4-Glasfilternutsche extrahiert. Auf diese Weise wurden 88 mg (41%) Javanicin-dimethyläther erhalten, welcher nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 170° schmolz und mit dem entsprechenden aus natürlichem Javanicin hergestellten Dimethyläther keine Depression gab.

3,232 mg Substanz gaben 7,596 mg CO_2 und 1,644 mg H_2O
1,488 mg Substanz verbrauchten 4,145 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{17}H_{18}O_6$	Ber.	C 64,14	H 5,70	O-CH_3	29,25 %
	Gef.	C 64,14	H 5,69	O-CH_3	28,82 %

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,2) (41)

248 mg (1 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) wurden in 10 ml Methanol gelöst und auf einmal mit einer Lösung von 612,5 mg (2,28 mMol) Kaliumnitroso-disulfonat und 227 mg prim. Kaliumphosphat in 50 ml Wasser versetzt. Nach 30 Minuten kräftigem Rühren schieden sich violette Kristalle aus, welche abfiltriert wurden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden 210 mg (80%) tiefviolette Kristalle erhalten. Smp. 210°.

3,478 mg Substanz gaben 8,132 mg CO_2 und 1,714 mg H_2O
3,154 mg Substanz verbrauchten 7,202 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$
2,983 mg Substanz verbrauchten 9,765 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{14}H_{14}O_5$	Ber.	C 64,11	H 5,39	O 30,50	O-CH_3 33,86 %
	Gef.	C 63,81	H 5,52	O 30,44	O-CH_3 35,49 %

1,2,4-Trimethoxy-6-methyl-benzo[a]phenazin (42)

20 mg 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,2) (41) wurden in 10 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 10 mg o-Phenylendiamin in 2 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die rote Lösung wurde filtriert und das Filtrat vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisierte das Phenazinderivat (42) aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser wurden 18 mg Kristalle erhalten. Smp. 197°.

3,354 mg Substanz gaben 8,820 mg CO_2 und 1,654 mg H_2O
2,588 mg Substanz gaben 0,207 ml N_2 (24°/718 mm)

$C_{20}H_{18}O_3N_2$	Ber.	C 71,84	H 5,43	N 8,38 %
	Gef.	C 71,76	H 5,52	N 8,36 %

2-Methoxy-6-methyl-8-hydroxy-naphthochinon-(1,4) (43)

496 mg (2 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) wurden in 20 ml Aceton gelöst und bei 0° tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 1,225 g (4,5 mMol) Kalium-nitroso-disulfonat und 450 mg prim. Kaliumphosphat in 90 ml Wasser gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die ausgeschiedenen, weissen Kristalle wurden abfiltriert (50 mg Ausgangsprodukt) und die tiefrote Lösung mit 50 ml konz. Salzsäure angesäuert. Dabei schlug die Farbe nach gelb um. Die salzsaure Lösung wurde mit Aether-Chloroform 4:1 geschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden 320 mg (72%) orange Nadeln erhalten. Smp. 215-216°.

3,298 mg Substanz gaben 7,962 mg CO_2 und die 1,406 mg H_2O
3,071 mg Substanz verbrauchten 6,795 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$
3,128 mg Substanz verbrauchten 4,305 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{12}H_{10}O_4$	Ber.	C 66,05	H 4,62	O 29,33	O-CH_3 14,23 %
	Gef.	C 65,88	H 4,77	O 29,49	O-CH_3 14,24 %

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (14)

248 mg (1 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (13) wurden in 10 ml Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 610 mg (2,27 mMol) Kalium-nitroso-disulfonat und 250 mg Natriumhydroxyd in 45 ml Wasser gegeben. Die violette Eigenfarbe des Frémy'schen Radikals wechselte im Verlaufe von 15 Minuten nach dunkelrot. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde eine trübgelbe Lösung erhalten, welche mit Aether-Chloroform 4:1 geschüttelt wurde. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, mit Sikkon getrocknet und eingedampft. Das Oel (210 mg) wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1 g Ferrichlorid in 10 ml ca. 5N Salzsäure versetzt und unter kräftigem Schütteln kurz erwärmt. Nun wurden 100 ml Wasser zugegeben und das Produkt mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen,

Trocknen und Eindampfen der ätherischen Lösung wurden 190 mg (72%) Naphthochinon (14) erhalten, welches aus Alkohol umkristallisiert wurde. Smp. 141°. Der Mischschmelzpunkt mit dem von Steiner[11] durch Oxydation mit Bleitetraacetat erhaltenen Produkt gab keine Depression.

2-Methoxy-6-methyl-7-propyl-8-hydroxy-naphthochinon-(1,4) (44)

235 mg (0,8 mMol) 2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (24) wurden in 8 ml Methanol gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 500 mg (1,8 mMol) Kalium-nitroso-disulfonat und 214 mg prim. Kaliumphosphat in 45 ml Wasser gegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktionslösung mit 30 ml konz. Salzsäure angesäuert und das gelbe Produkt mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden 141 mg (67%) gelbe Nadeln erhalten. Smp. 142-143°.

3,278 mg Substanz gaben 8,305 mg CO_2 und 1,831 mg H_2O
3,021 mg Substanz verbrauchten 3,481 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{15}H_{16}O_4$	Ber.	C 69,21	H 6,20	O-CH_3 11,92 %
	Gef.	C 69,14	H 6,26	O-CH_3 11,92 %

2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (45)

235 mg (0,8 mMol) 2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (24) wurden in 8 ml Methanol gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 500 mg Kalium-nitroso-disulfonat (1,8 mMol) und 214 mg Natriumhydroxyd in 45 ml Wasser gegeben. Diese wässrige Lösung wurde 48 Stunden bei 40 - 44° stehen gelassen. Die trübgelbe Lösung wurde mit Aether-Chloroform 4:1 geschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Oel (195 mg) wurde in 20 ml Methanol gelöst, mit 20 ml Salzsäure (ca. 5N) und 1 g Ferrichlorid versetzt, kurz erwärmt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die salzsaure Lösung wurde mit Aether geschüttelt, die ätherische Lösung neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 160 mg gelbes, öliges Produkt erhalten, welches an Kieselgel (Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert wurde. Mit Benzol-Aether 1:1 wurden 131 mg (53%) orange Kristalle erhalten, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 84° schmolzen.

3,469 mg Substanz gaben 8,566 mg CO_2 und 2,045 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_5$	Ber.	C 67,09	H 6,52 %
	Gef.	C 67,39	H 6,60 %

2-Methoxy-6-methyl-7-allyl-8-hydroxy-naphthochinon-(1,4) (46)

235 mg (0,8 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) wurden in 10 ml Methanol gelöst und im Verlaufe von 10 Minuten tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 500 mg (1,8 mMol) Kalium-nitroso-disulfonat und 214 mg prim. Kaliumphosphat in 45 ml Wasser gegeben. Die violette Farbe des Frémy'schen Radikals verschwand und es bildete sich vorerst ein weisser Niederschlag. Nach drei Stunden wurde die Lösung klar und es wurde mit 30 ml konz. Salzsäure angesäuert. Die salzsaure Lösung wurde mit Aether geschüttelt, die ätherische Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden 187 mg (88%) feine, gelbe Nadeln erhalten. Smp. 130°.

3,566 mg Substanz gaben 9,076 mg CO_2 und 1,735 mg H_2O
2,877 mg Substanz verbrauchten 3,405 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{15}H_{14}O_4$	Ber.	C 69,75	H 5,46	O-CH_3 12,02 %
	Gef.	C 69,44	H 5,44	O-CH_3 12,24 %

2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (47)

500 mg (1,8 mMol) Kalium-nitroso-disulfonat wurden in 40 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 277 mg (7 mMol) Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser versetzt. Zu dieser gut gerührten Lösung wurden tropfenweise 234 mg (0,08 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol-(1) (23) in 10 ml Methanol gegeben. Sofort bildete sich ein weisser Niederschlag, welcher nach einer Stunde wieder verschwand. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage stehen gelassen, wobei sie eine trübgelbe Farbe annahm. Die alkalische Lösung (pH ca. 10,5) wurde mit Aether extrahiert, die ätherische Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, mit Sikkon getrocknet und eingedampft. Es wurden 104,3 mg (43%) dunkelgelbes Oel erhalten, welches in 15 ml Methanol aufgenommen und mit 15 ml ca. 5N Salzsäure und 1 g Ferrichlorid versetzt wurde. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit 150 ml Wasser versetzt und mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wurde neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Substanz wurde nun an Kieselgel

(Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert. Mit Chloroform konnten 85 mg Chinon (47) eluiert werden, welches nach einmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan-Petroläther bei 98-99° schmolz.

3,302 mg Substanz gaben 8,134 mg CO_2 und 1,840 mg H_2O
3,114 mg Substanz verbrauchten 9,337 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{17}H_{18}O_5$	Ber.	C 67,54	H 6,00	O-CH_3 30,81 %
	Gef.	C 67,24	H 6,24	O-CH_3 31,02 %

Javanicin (9) und Anhydro-javanicin (58)

55 mg (0,17 mMol) 2-Acetonyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (39) wurden in 25 ml über Phosphorpentoxyd destilliertem Nitrobenzol gelöst und mit einer Lösung von 3 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 25 ml Nitrobenzol versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort dunkelrot. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde bei Zimmertemperatur während 3 Stunden gerührt. Darauf wurde mit 100 ml eisgekühlter ca. 4N Salzsäure versetzt, wobei sich die wässrige Phase durch den wasserlöslichen Aluminiumkomplex karminrot färbte. Das Nitrobenzol wurde durch Ausschütteln mit Aether entfernt. Die wässrige Phase wurde mit weiteren 25 ml konz. Salzsäure versetzt, 15 Minuten auf 60° erwärmt und darauf 2 Stunden gerührt. In dieser Zeit wechselte die Farbe von karminrot nach rot. Das Produkt wurde mit Aether extrahiert und die ätherische Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Das Javanicin (9) wurde mit 0,1N Natronlauge ausgeschüttelt und die zurückgebliebene gelbe Lösung von Anhydro-javanicin (58) neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 4 mg (8,5%). Der Natronlaugeextrakt wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, das ausgefallene Javanicin (9) mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute 26,8 mg (53,5%). Beide Produkte wurden aus Alkohol-Methylenchlorid umkristallisiert.

Javanicin (9): Rote Nadeln; Smp. 206-207°.

3,116 mg Substanz gaben 7,080 mg CO_2 und 1,405 mg H_2O

$C_{15}H_{14}O_6$	Ber.	C 62,05	H 4,86 %
	Gef.	C 62,01	H 5,05 %

Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Javanicin (Smp. 206-207°) gab keine Depression.

Anhydro-javanicin (58): Rote, filzige Nadeln; Smp. 245°.

2,814 mg Substanz gaben 6,820 mg CO_2 und 1,145 mg H_2O

$C_{15}H_{12}O_5$	Ber.	C 66,17	H 4,44 %
	Gef.	C 66,14	H 4,55 %

Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Anhydro-javanicin (Smp. 245°) gab keine Depression.

2-Methoxy-6-methyl-7-allyl-naphthazarin (59)

15 mg (0,05 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (47) wurden in 10 ml Nitrobenzol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 1 g Aluminiumchlorid in 10 ml Nitrobenzol versetzt. Die Lösung färbte sich sofort violett. Nach zweistündigem Rühren wurde mit 100 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wurde durch den wasserlöslichen Aluminiumkomplex karminrot gefärbt. Das Nitrobenzol wurde mit Aether ausgeschüttelt und verworfen. Zur Zersetzung des Aluminiumkomplexes wurde die wässrige Lösung mit weiteren 20 ml konz. Salzsäure versetzt und 2 Stunden auf 50° erwärmt. Die ausgefallenen Kristalle (59) wurden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Die roten Nadeln (10,5 mg = 77%) schmolzen bei 166-167°.

1,940 mg Substanz gaben 4,678 mg CO_2 und 0,924 mg H_2O

$C_{15}H_{14}O_5$	Ber.	C 65,69	H 5,15 %
	Gef.	C 65,81	H 5,33 %

3-Methyl-5,7-dimethoxy-8-hydroxy-tetralon-(1) (63)
(Als Nebenprodukt der Cyclisation[11] von β-[2,4,5-Trimethoxy-benzyl]-buttersäure (62) mit Polyphosphorsäure)

Die gelben Rückstände aus den Mutterlaugen der Kristallisation von rohem 5,7,8-Trimethoxy-3-methyl-tetralon-(1) (12) wurden an Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert. Mit Benzol konnte das reine Tetralon (12) vorweg eluiert werden. Einengen der gelben Lösung gab ein viskoses Oel, welches nach kurzer Zeit durchkristallisierte. Die gelbe Substanz wurde zweimal aus Methanol-Methylenchlorid umkristallisiert. Smp. 81-82°.

3,516 mg Substanz gaben 8,492 mg CO_2 und 2,164 mg H_2O
3,522 mg Substanz verbrauchten 8,972 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{13}H_{16}O_4$	Ber.	C 66,08	H 6,83	$(O-CH_3)_2$	26,28 %
	Gef.	C 65,91	H 6,88	$O-CH_3$	26,35 %

Der Anfall an entmethyliertem Produkt war bei den verschiedenen Cyclisationsansätzen sehr unterschiedlich, konnte jedoch bis zu 20 % betragen. Die Untersuchung ergab, dass die Entmethylierung nicht in der Polyphosphorsäure während der Cyclisationsreaktion stattfindet, sondern erst wenn bei der anschliessenden Hydrolyse der Polyphosphorsäure zu hohe Temperaturen auftreten. Dies ist leicht möglich, wenn nicht schnell genug eine grosse Menge Eis in den Kolben gebracht werden kann. Die Entmethylierung konnte vollständig verhindert werden durch Kühlung des Reaktionsgefässes mit Eis-Kochsalz nach Abbruch der Cyclisationsreaktion und Zersetzung der kalten Polyphosphorsäure durch momentane Zugabe einer grossen Menge wässriger Kochsalzlösung von ca. -15° unter starkem Rühren.

Bei der Chromatographie an Kieselgel (Korngrösse unter 0,08 mm) wurde im Gegensatz zur Chromatographie an Aluminiumoxyd mit Benzol das entmethylierte Produkt zuerst eluiert.

Dass der Methyläther in 8-Stellung gespalten wurde, ist belegt durch IR- und NMR-Spektren.

3-Methyl-5,7-dimethoxy-8-hydroxy-tetralon-(1) (63)

(Durch selektive Entmethylierung von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol)

500 mg (2 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon-(1) (12) wurden in 25 ml Nitrobenzol gelöst, die Lösung mit 5 g Aluminiumchlorid in 25 ml Nitrobenzol versetzt und 4½ Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur gerührt. Bei Zugabe des Aluminiumchlorides wurde die Lösung sofort braun. Zur Aufarbeitung wurde mit wenig Eis, ca. 5 ml konz. Salzsäure und etwas Aether versetzt. Mit Wasser konnte der gelbe Aluminiumkomplex extrahiert werden. Die wässrige Lösung wurde mit wenig Aether vom restlichen Nitrobenzol befreit, mit 50 ml konz. Salzsäure versetzt, kurz auf 70° erwärmt und anschliessend noch 90 Minuten gerührt. Die Produkte wurden mit Aether extrahiert, die Aetherlösung mit ges. Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit 2N Natronlauge das vollständig entmethylierte Produkt (48mg = 11,5%) entfernt, neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelbe, feste Rückstand wurde aus Methanol-Methylenchlorid um-

kristallisiert. Ausbeute 72 mg (15,3%). Smp. 81 - 82°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Cyclisationsnebenprodukt gab keine Depression.

3,648 mg Substanz gaben 8,831 mg CO_2 und 2,199 mg H_2O
3,508 mg Substanz verbrauchten 8,716 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{13}H_{16}O_4$	Ber.	C 66,08	H 6,83	$(O\text{-}CH_3)_2$	26,28 %
	Gef.	C 66,06	H 6,75	$O\text{-}CH_3$	25,71 %

Die schlechte Ausbeute an in 8-Stellung entmethyliertem Tetralon ist vermutlich nicht auf eine unvollständige oder über das Ziel hinausgehende Reaktion zurückzuführen, sondern auf die Tatsache, dass der Aluminiumkomplex nicht sehr stabil ist und schon zu Beginn der Aufarbeitung zum grössten Teil zerfällt. Weil es in Natronlauge unlöslich ist, kann dann das Produkt nicht mehr aus dem Nitrobenzol herausgeholt werden. Durch kürzere Reaktionsdauer und vorsichtigere Aufarbeitung liesse sich aber die Methode sicher verbessern.

2-Propyl-3-methyl-7-methoxy-naphthazarin (65)

128 mg (0,4 mMol) 2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthochinon-(1,4) (45) wurden in 20 ml Eisessig gelöst und die Lösung mit 3 ml Methanol und 1 ml Wasser versetzt. Unter Eiskühlung wurde 30 Minuten trockenes Salzsäuregas durchgeleitet. Die Reaktionslösung wurde mit 200 ml Eiswasser verdünnt und mit Aether-Chloroform 4:1 geschüttelt. Die organische Phase wurde mit 2N Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, mit Sikkon getrocknet uhd eingedampft. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden 80 mg (69%) rote Nadeln erhalten. Smp. 152-153°.

3,178 mg Substanz gaben 7,601 mg CO_2 und 1,679 mg H_2O
3,170 mg Substanz verbrauchten 3,433 ml 0,02N $Na_2S_2O_3$

$C_{15}H_{16}O_5$	Ber.	C 56,21	H 5,88	$O\text{-}CH_3$	11,23 %
	Gef.	C 56,27	H 5,91	$O\text{-}CH_3$	11,20 %

Zusammenfassung

Unter den Pilzen der weitverbreiteten Gattung Fusarium gibt es phytopathogene Vertreter, deren Stoffwechselprodukte fast ausschliesslich aus Naphthopurpurinderivaten bestehen.

Javanicin, Fusarubin, Marticin und Isomarticin sind phytotoxische Verbindungen dieser Art und Herkunft. Die Struktur der vier Stoffe wurde von englischen und deutschen Chemikern und von A. Pfiffner bis auf die Stellung einer Methoxylgruppe aufgeklärt.

In unserem Laboratorium wurden schon von Gempeler, Kugler, Steiner und Schmidt grosse Anstrengungen unternommen, eine Schlüsselsubstanz oder das Javanicin zu synthetisieren, was dann durch chemische Verknüpfung die Abklärung der genauen Konstitution der vier erwähnten und eventuell noch hinzukommender Naturprodukte ermöglicht hätte.

In Fortführung dieser Arbeiten ist es nun gelungen, das Javanicin zu synthetisieren. Das natürliche Javanicin erwies sich mit dem synthetisch dargestellten 2-Methoxy-6-methyl-7-acetonyl-naphthazarin als identisch. Da Fusarubin in Javanicin übergeführt werden kann, ist somit auch die Konstitution des Fusarubins gesichert. Marticin und Isomarticin konnten hingegen noch nicht mit Javanicin oder Fusarubin verknüpft werden.

Lebenslauf

Am 7. Februar 1935 wurde ich als Sohn des Robert Widmer von Gränichen (AG) und der Alice, geborene Eichenberger in Gränichen geboren. Nach dem Besuch der Primar- und Bezirksschule Gränichen trat ich im Frühjahr 1951 in die Kantonsschule Aarau ein. Dort bestand ich im Frühjahr 1955 die Maturitätsprüfung Typus B. Im Herbst des gleichen Jahres erfolgte mein Eintritt in die Abteilung für Naturwissenschaften der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.

Nach Abschluss des zweiten Semesters liess ich mich aus finanziellen Gründen für ein Jahr beurlauben und arbeitete während dieser Zeit im Laboratorium der Firma Steinfels, Seifenfabrik in Zürich. Im Herbst 1960 schloss ich mein Studium mit dem Diplom als Naturwissenschafter chemisch-physikalischer Richtung ab. Anschliessend trat ich in das Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule ein. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Hardegger führte ich vom Oktober 1960 bis Mai 1963 die vorliegende Promotionsarbeit aus.

Ab April 1961 war ich Praktikumsassistent am organisch-chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule.

Zürich, 15. Mai 1963 Erich Widmer