

HANS BROCKMANN, FRIEDHELM KLUGE und HANS MUXFELDT

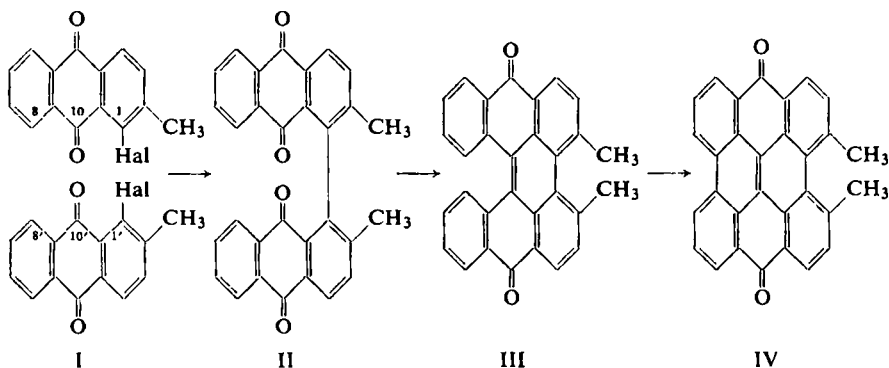
TOTALSYNTHESE DES HYPERICINS

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 8. Juli 1957)

Aus 1-Brom-emodin-trimethyläther, dessen Synthese sich ebenso wie die des Emodins erheblich verbessern ließ, wurde das 4.5.7.4'.5'.7'-Hexahydroxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron aufgebaut. Es erwies sich als identisch mit Hypericin aus *Hypericum hirsutum*. Damit ist die Konstitutionsformel des Hypericins auch durch Totalsynthese gesichert.

Vor einiger Zeit wurde gezeigt, daß der rote, photodynamisch wirksame Hypericumfarbstoff *Hypericin* die Konstitution XIX hat¹⁾. Inzwischen konnte Hypericin, wie bereits kurz mitgeteilt, durch Totalsynthese^{2,3)}, sowie auf zwei verschiedenen Wegen auch partialsynthetisch^{4,5)} gewonnen werden. Wir berichten im folgenden über die Totalsynthese des Hypericins.



Stammchinon des Hypericins ist das 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthron (IV)⁶⁾, das sich aus 2-Methyl-anthrachinon über I—III darstellen läßt. Dabei erfolgt die Verknüpfung der beiden Anthrachinongerüste 1) an C-1, C-1' durch ULLMANN-Reaktion, 2) an C-10, C-10' nach R. SCHOLL⁷⁾ durch Reduktion mit Kupferpulver in konz. Schwefelsäure und 3) an C-8, C-8' durch photochemische Dehydrierung mit Luft-sauerstoff als Acceptor⁸⁾.

1) H. BROCKMANN, E. H. v. FALKENHAUSEN, R. NEEFF, A. DORLARS und G. BUDDÉ, Naturwissenschaften 37, 540 [1950]; Chem. Ber. 84, 865 [1951].

2) H. BROCKMANN und F. KLUGE, Naturwissenschaften 38, 141 [1951].

3) H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Naturwissenschaften 40, 411 [1953].

4) H. BROCKMANN und H. EGGERS, Angew. Chem. 67, 706 [1955].

5) H. BROCKMANN und H. EGGERS, Angew. Chem. 67, 706 [1955].

6) H. BROCKMANN, M. N. HASCHAD, K. MAIER und F. POHL, Liebigs Ann. Chem. 553, 1 [1939].

7) R. SCHOLL und J. MANSFELD, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1734 [1910].

8) H. BROCKMANN und R. MÜHLMANN, Chem. Ber. 82, 348 [1949].

Danach schien uns der gegebene Weg für eine eindeutig verlaufende und daher konstitutionsbeweisende Hypericin-Synthese der zu sein, die Reaktionsfolge I—IV mit einem entsprechend hydroxylierten 1-Halogen-2-methyl-anthracinon durchzuführen. Eine solche Verbindung ist das 1-Brom-4.5.7-trihydroxy-2-methyl-anthracinon (1-Brom-emodin), dessen 5.7-Dimethyläther (XIV) als Zwischenprodukt einer von R. A. JACOBSON und R. ADAMS⁹⁾ beschriebenen Emodin-Synthese bereits bekannt war. Diesen Methyläther, dargestellt auf dem unten ausführlicher erörterten Weg V—XIV, verwendeten wir als Ausgangsmaterial. Nachteilig war dabei die geringe Ausbeute, die, auf V bezogen, unter 1 % d. Th. lag. Wir haben sie anfangs in Kauf genommen, weil zunächst nur zu klären war, ob man von XIV aus überhaupt zum Hypericin kommen kann.

VORVERSUCHE ZUR HYPERICIN-SYNTHESE¹⁰⁾

Um Komplikationen bei der ULLMANN-Reaktion zu vermeiden, wurde die Bromverbindung XIV zunächst in den kristallisierten, gelben Trimethyläther (XIVa) übergeführt und dieser dann in Naphthalin mit Kupferpulver erhitzt. Dabei entstand in 40-proz. Ausbeute das noch nicht beschriebene, hellgelbe, kristallisierte 4.5.7.4'.5'.7'-Hexamethoxy-2.2'-dimethyl-dianthracinonyl-(1.1') (XVI), das nun der SCHOLLSchen Kupfer-Schwefelsäure-Reduktion⁷⁾ unterworfen wurde. Diese vom 2.2'-Dimethyl-dianthracinonyl-(1.1') (II) glatt zum 2.2'-Dimethyl-helianthron (III) führende Reaktion hatte sich u. a. auch beim 4.5.4'.5'-Tetramethoxy-dianthracinonyl-(1.1') bewährt¹¹⁾. Um so überraschender war daher, daß sie mit XVI nur in sehr geringem Umfang in der gewünschten Richtung verlief. Erst nach tagelanger Einwirkung des Kupfers und gleichzeitiger Belichtung konnten wir ein Produkt fassen, das sich bei reduzierender Acetylierung¹²⁾ als *meso*-Naphthodianthron-Derivat zu erkennen gab. In Spektrum und Farbreaktionen stimmte es mit einem partiell methylierten Hypericin überein. Durch die lange Schwefelsäure-Einwirkung war demnach ein Teil der Methoxygruppen verseift worden.

Da die Ausbeute an diesem Naphthodianthron-Derivat überaus dürftig und bei seiner Entmethylierung mit weiteren Verlusten zu rechnen war, haben wir die Entmethylierung auf das Dianthracinonyl (XVI) vorverlegt und versucht, ausgehend von dem mit Pyridiniumchlorid¹³⁾ aus XVI leicht erhältlichen Hexahydroxy-2.2'-dimethyl-dianthracinonyl-(1.1') (XVIa), zum Hypericin zu kommen. Doch war dabei die Ausbeute an Naphthodianthron-Derivat noch geringer. Erst nach vielen Versuchen, bei denen Art und Menge des Kupferpulvers sowie Zeit und Temperatur seiner Einwirkung variiert wurden, gelang es, aus dem Produkt der Kupfer-Schwefelsäure-Reduktion durch chromatographische Adsorption geringe, für Kristallisationsversuche nicht ausreichende Mengen einer dunkelroten, amorphen Fraktion zu gewinnen, die durch Absorptionsspektrum, Farbreaktionen mit Alkali, konz. Schwefelsäure und Pyroboracetat sowie durch ihr Verhalten bei der reduzierenden Acetylierung als Hypericin identifiziert werden konnte²⁾.

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **46**, 1312 [1924]. ¹⁰⁾ Bearbeitet von F. KLUGE.

¹¹⁾ H. BROCKMANN, R. NEEFF und E. MÜHLMANN, Chem. Ber. **83**, 467 [1950].

¹²⁾ H. BROCKMANN und G. BUDDE, Chem. Ber. **86**, 432 [1952].

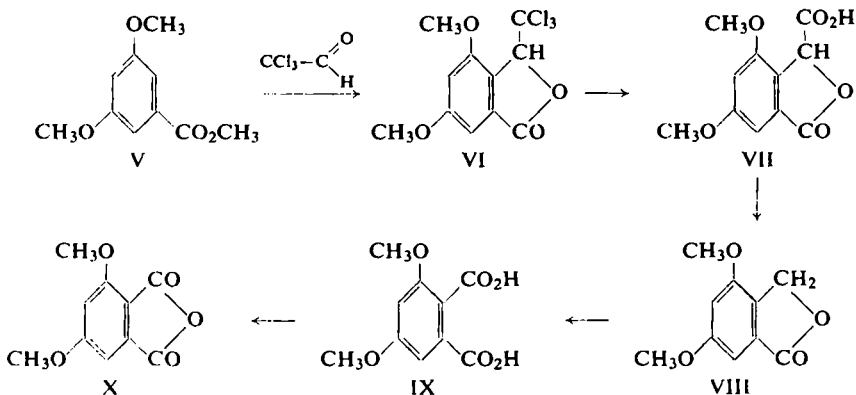
¹³⁾ V. PREY, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 [1941]; **75**, 350, 445 [1942].

Die nächste Aufgabe mußte nun sein, diesen Weg präparativ gangbar zu machen, d. h. die Hypericinausbeute (auf 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X) bezogen etwa 0.01 % d. Th.) auf mindestens das 1000fache zu erhöhen. Dazu war nötig: 1) die Darstellung des 1-Brom-emodin-trimethyläthers (XIVa) erheblich zu verbessern und 2) die Ringschlußreaktion von XVI bzw. XVIa etwa so ergiebig zu machen wie beim 2.2'-Dimethyl-helianthron (III). Beides ist gelungen³⁾. Wir berichten zuerst über die Darstellung des 1-Brom-emodin-dimethyläthers (XIV) und eine dabei aufgefundene Verbesserung der Emodin-Synthese⁹⁾.

VERBESSERTERTE SYNTHESE DES EMODINS UND SEINES 1-BROM-DERIVATES¹⁴⁾

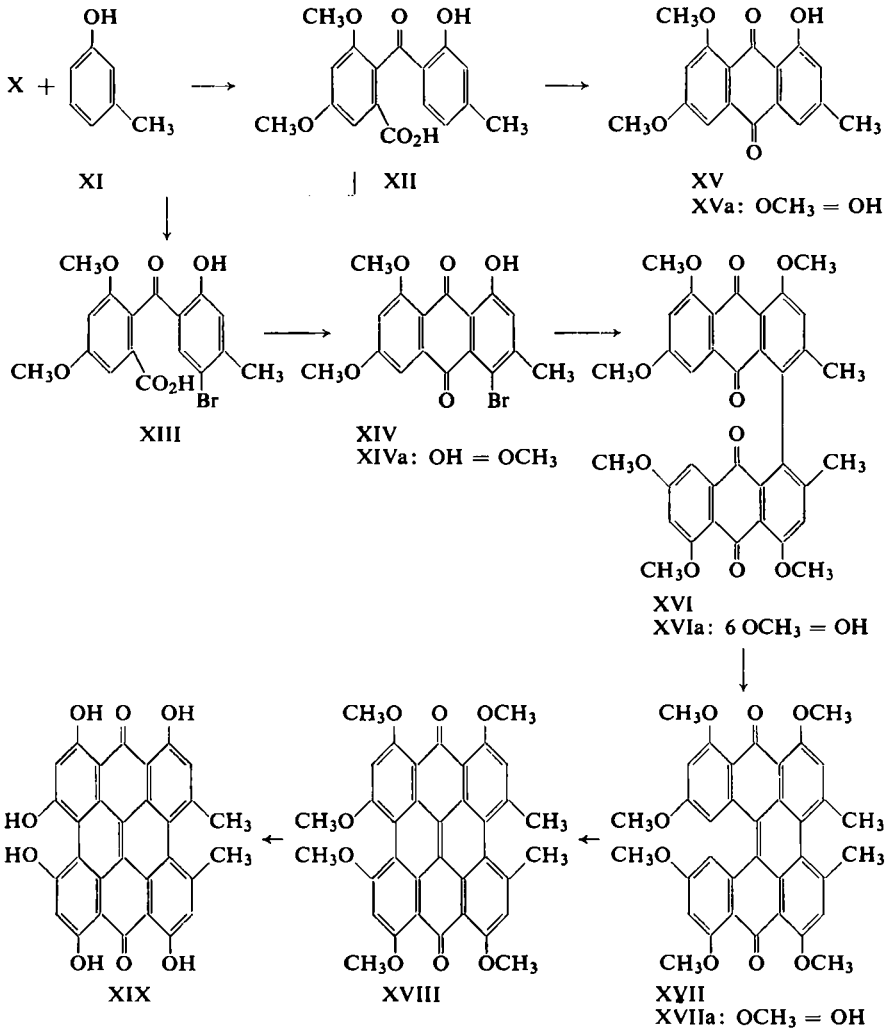
1-Brom-emodin-dimethyläther (XIV) haben R. A. JACOBSON und R. ADAMS⁹⁾ auf dem zur Bereitung hydroxylierter Anthrachinone üblichen Wege gewonnen, indem sie 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X) mit *m*-Kresol (XI) nach FRIEDEL-CRAFTS zum Benzoyl-benzoesäure-Derivat (XII) kondensierten und dessen Monobromderivat (XIII) mit borsäurehaltigem, 7-proz. Oleum in das Anthrachinonderivat (XIV) überführten. Sowohl FRIEDEL-CRAFTS- als Ringschluß-Reaktion gaben unbefriedigende Ausbeuten. Bei beiden galt es daher, günstigere Reaktionsbedingungen zu finden. Dafür brauchten wir einige Kilogramm 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X), die, ausgehend von 3.5-Dihydroxy-benzoesäure, über V—IX hergestellt wurden¹⁵⁾. Alle Teilreaktionen dieser Synthese gaben Ausbeuten zwischen 60 und 90% d. Th. Die Bereitung des 3.5-Dimethoxy-benzoesäure-methylesters (V), die Decarboxylierung von VII zur VIII sowie die Oxydation des Phthalides (VIII) zur 3.5-Dimethoxy-phthalsäure (IX) wurden so modifiziert, daß auch größere Ansätze verarbeitet werden konnten. Versuche, VII durch Oxydation in IX bzw. X überzuführen, waren erfolglos.

Bei der Kondensation von 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X) mit *m*-Kresol (XI) wandten wir dieses zunächst in so großem Überschuß an¹⁶⁾, daß es gleichzeitig als Lösungsmittel fungierte. Die mit 20% d. Th. angegebene Ausbeute¹⁶⁾ an XII erreichten wir erst, als



¹⁴⁾ Bearbeitet von H. MUXFELDT. ¹⁵⁾ P. FRITSCH, Liebigs Ann. Chem. **296**, 344 [1897].

¹⁶⁾ C. D. GRAVES und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **45**, 2439 [1923].



nach W. K. ANSLOW und H. RAISTRICK¹⁷⁾ die Reaktionszeit verkürzt und nicht mehr als 5 g Anhydrid X je Ansatz verwendet wurden.

Da bei dieser Arbeitsweise das Reaktionsgemisch schnell zähflüssig und schlecht homogenisierbar wird, und außerdem der Umsatz mehrerer Kilogramm des Anhydrides X in 5-g-Ansätzen recht umständlich ist, haben wir in 116 Einzelversuchen nicht nur die Aluminiumchlorid- und *m*-Kresol-Menge variiert, sondern auch verschiedene Lösungsmittel in verschiedener Menge ausprobiert. Während in Tetrachloräthylen, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff die Kondensation ausblieb, weil in ihnen das Addukt aus X und Aluminiumchlorid unlöslich ist, bewährte sich Benzol, das bei unvorsichtigem Arbeiten allerdings mit X kondensieren kann. Wir

¹⁷⁾ Biochem. J. 35, 1007 [1941].

arbeiteten daher unter so milden Bedingungen, daß etwa 60 % des eingesetzten Anhydrides X unverändert zurückgewonnen werden konnte. Aus dem Rest von X entstand in guter Ausbeute XII neben wenig Phthaleinen und farblosen, kristallisierten, nicht näher untersuchten Produkten. Die prozentuale Ausbeute an XII war, anders als bei früheren Versuchen^{15,16}), unabhängig von der Größe des Ansatzes.

Entscheidenden Einfluß hatte die Aluminiumchloridmenge, die bei 2 Moll. optimal war. Unter- und Überschreiten dieser Menge ließ die Ausbeute an Phthaleinen auf Kosten von XII ansteigen.

Die Vermutung¹⁷⁾, daß großer Überschuß an *m*-Kresol die Phthaleinbildung begünstigt, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr entstand in Benzol auch bei recht unterschiedlichen *m*-Kresolmengen annähernd gleich viel Phthalein. Die Ausbeute an XII war am besten beim Gewichtsverhältnis Anhydrid-Kresol 1 : 4 und einer Benzolmenge, die der des Kresols gleich war. Bemißt man die Lösungsmittelmenge derart niedrig, so kann statt Benzol auch Tetrachloräthylen verwendet werden. Mit Tetrachloräthylen-*m*-Kresol (2:1) erreichten wir die gleiche Ausbeute an XII wie in Benzol. Da in Tetrachloräthylen jedoch das nicht umgesetzte Anhydrid X entmethylert und seine Rückgewinnung dadurch erschwert wird, ist Benzol als Lösungsmittel vorzuziehen. Bei gut verlaufenen Ansätzen war die Ausbeute 40–60 % d. Th., bei manchen aber auch erheblich weniger.

Versuche, derartige Schwankungen in der Ausbeute dadurch zu vermeiden, daß man das Aluminiumchlorid, in Nitromethan gelöst¹⁸⁾, dem Reaktionsgemisch zusetzte, führten nicht zum Ziel. Das Reaktionsprodukt war ein Teer, aus dem sich keine definierten Produkte isolieren ließen.

Einige Beobachtungen bei diesen Versuchen scheinen uns erwähnenswert, weil sie Hinweise auf den Reaktionsverlauf geben. Vermischte man die Nitromethanlösung des Aluminiumchlorids mit *m*-Kresol, so entwickelte sich bereits bei Raumtemperatur sofort Chlorwasserstoff, und aus dem Reaktionsgemisch konnte nach Hydrolyse mit verd. Salzsäure das *m*-Kresol quantitativ zurückgewonnen werden. Ließ man jedoch die Aluminiumchloridlösung zu einer Suspension von 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X) in *m*-Kresol fließen, so bildete sich kein Chlorwasserstoff; das Anhydrid dagegen, das bei Abwesenheit von Aluminiumchlorid von Nitromethan-*m*-Kresol kaum aufgenommen wurde, ging schnell in Lösung. Daraus ergibt sich: 1) Aluminiumchlorid reagiert, wie zu erwarten, mit der Hydroxygruppe des *m*-Kresols unter Chlorwasserstoff-Entwicklung, eine Reaktion, die durch 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X) unterbunden wird; 2) Aluminiumchlorid erhöht die Löslichkeit des Anhydrids (X) in Nitromethan-*m*-Kresol-Gemischen um ein Vielfaches, was wohl auf Bildung eines 3.5-Dimethoxy-phthalsäureanhydrid-Aluminiumchlorid-Adduktes zurückzuführen ist.

Während Aluminiumchlorid in Gegenwart von X bei Raumtemperatur nicht mit der Hydroxygruppe des *m*-Kresols reagiert, könnte eine solche Umsetzung bei der Temperatur der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion eintreten und damit der eigentlichen Kondensationsreaktion X → XII unkontrollierbare Mengen Aluminiumchlorid entziehen. Nach den oben angeführten Befunden würde durch diese Verminderung der Aluminiumchloridmenge die Phthalein-ausbeute auf Kosten der gewünschten Benzoyl-benzoessäure (XII) stark ansteigen. Wahrscheinlich erklärt sich so der wechselnde Verlauf der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion, denn da diese sich zunächst zwischen zwei verschiedenen Phasen abspielt und außerdem das

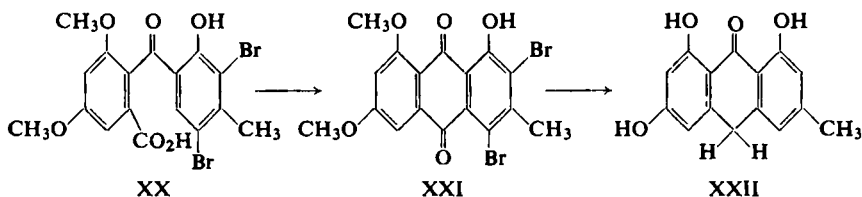
¹⁸⁾ L. SCHMERLING, Ind. Engng. Chem. 40, 2072 [1948].

Reaktionsgemisch auch bei Verwendung von Lösungsmitteln zähflüssig wird, sind örtliche Überhitzungen, welche die Nebenreaktion des Aluminiumchlorids mit *m*-Kresol fördern, kaum zu vermeiden.

Diese Nebenreaktion läßt sich nicht dadurch ausschalten, daß man statt *m*-Kresol dessen Methyläther verwendet; denn dann würde der 3,5-Dimethoxy-phthalsäurerest in *p*-Stellung zur Methoxygruppe⁹⁾ treten. Um zu sehen, ob sich in diesem Fall die Kondensation durch Blockierung des *p*-C-Atoms mit Brom in die gewünschte Richtung zwingen läßt, haben wir versucht, 1-Brom-*m*-kresol-methyläther mit X zu kondensieren. Ein merklicher Umsatz trat erst bei 100° ein. Kristallisierte Verbindungen konnten aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert werden.

Auch Versuche, Aluminiumchlorid durch Bortrifluorid, Zinntetrachlorid, Titan-tetrachlorid, Zinkchlorid oder Borsäure zu ersetzen, führten, sofern überhaupt Reaktion eintrat, ausschließlich zu Phthaleinen. Nach alledem darf die Darstellung von XII in Benzol mit 2 Moll. Aluminiumchlorid und überschüssigem *m*-Kresol als die derzeit beste gelten.

XII ließ sich in Eisessig durch 1 Mol. Brom mit 55-proz. Ausbeute in XIII überführen. Die Angabe, daß sich der Rest der eingesetzten Säure XII unverändert zurückgewinnen läßt⁹⁾, konnten wir ebenso wie W. K. ANSLOW und R. RAISTRICK¹⁷⁾ nicht bestätigen. Vielmehr fanden wir in den Mutterlaugen von XIII neben XII und etwas XIII in 15–20-proz. Ausbeute eine bereits von den eben genannten Autoren beschriebene Dibromverbindung, in der das zweite Bromatom wahrscheinlich an C-3' steht (XX). Um dieses Gemisch zu verwerten, haben wir es vollständig in die Dibromverbindung übergeführt, diese der Ringschlußreaktion unterworfen und den dabei erhaltenen Dibrom-emodin-dimethyläther (XXI) mit Jodwasserstoffsäure zum Emodin-anthron-(9) (XXII)¹⁹⁾ reduziert.



Bei ihren Versuchen zur Emodin-Synthese erhielten R. A. JACOBSON und R. ADAMS⁹⁾ durch Erwärmen von XII mit borsäurehaltigem 7-proz. Oleum nur Spuren von Emodin-methyläther (XV). Daher haben sie, in der Erwartung, daß ein an C-5' stehender Substituent erster Ordnung die Kondensation an C-6' erleichtern würde, die Verbindung XII bromiert und dann mit Oleum behandelt. Tatsächlich verlief nun der Ringschluß glatter, und aus dem so zugänglich gewordenen Methyläther des 1-Brom-emodins ließ sich mit Jodwasserstoffsäure das Emodin-anthron-(9) (XXII) und daraus durch Oxydation Emodin gewinnen.

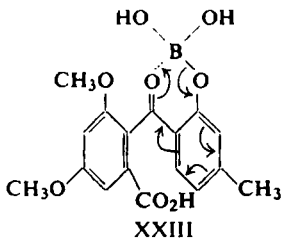
Da unsere Ausbeuten an dem beschriebenen⁹⁾ 1-Brom-emodin-methyläther nie über 10% d. Th. lagen, haben wir zunächst statt 7-proz. Oleum andere Kondensationsmittel wie Zinntetrachlorid, Chlorsulfonsäure und Flußsäure ausprobiert. Jedoch war in keinem Fall ein Ringschluß nachzuweisen. Deshalb griffen wir wieder auf 7-proz.

¹⁹⁾ Dieses wurde als Ausgangsmaterial für eine andere Hypericin-Synthese (vgl. l. c. ⁴⁾) verwendet.

Oleum (10 % Borsäure enthaltend) zurück und variierten nun in Reihenversuchen Temperatur und Einwirkungsdauer der Schwefelsäure — mit dem überraschenden Ergebnis, daß sich bei 90° schon nach 15 Min. fast quantitativ der 1-Brom-emodin-dimethyläther (XIV) gebildet hatte. Er kristallisiert in gelben, bei 213—217° schmelzenden Nadeln und ist im Gegensatz zu der von R. A. JACOBSON und R. ADAMS⁹⁾ beschriebenen Verbindung in wäßrigem Alkali unlöslich. Dieser Unterschied erklärt sich, wie wir fanden, dadurch, daß die nach R. A. JACOBSON und R. ADAMS dargestellte Verbindung ein Monomethyläther, unsere dagegen der Dimethyläther (XIV) ist.

Unsere Ringschlußversuche zeigen, wie vorsichtig man mit theoretischen Begründungen für schlechte Ausbeuten sein soll. Wenn bei 3stdg. Erwärmen von XIII mit 7-proz. Oleum auf 100°, wie es die früheren Angaben⁹⁾ vorschreiben, die Ausbeute an 1-Brom-emodin-methyläther nur 10 % d. Th. beträgt, so ist das kein Zeichen für eine durch Substituenten hervorgerufene Reaktionsträgheit, sondern liegt daran, daß der größte Teil der bereits nach 15 Min. in fast quantitativer Ausbeute entstandenen Verbindung XIV in den nachfolgenden 165 Min. zum größten Teil wieder zerstört wird.

Nach diesen Erfahrungen lag es nahe, noch einmal die Ringschlußreaktion der nicht bromierten Verbindung XII zu untersuchen. Reihenversuche zeigten, daß auch hier die früher angewandten Bedingungen, unter denen nur Spuren von Emodin entstanden waren, nicht die besten sind. Am günstigsten war, XII in 8-proz. Oleum (10 % Borsäure enthaltend) 30 Min. auf 120° zu erhitzen. Das so erhaltene Reaktionsprodukt, ein Gemisch aus Mono- und Dimethyläther, lieferte, mit Kaliumbromid-Phosphorsäure entmethyliert, in 65-proz. Ausbeute (bezogen auf XII) kristallisiertes Emodin (XV a). Bei der Synthese über die Bromverbindung XIII dagegen war unsere Emodinausbeute, auf XII bezogen, nicht höher als 18—20 % d. Th. Der Umweg über XIII ist somit nicht nur überflüssig, sondern auch unergiebig.



Der Ringschluß verläuft nur glatt, wenn die Hydroxygruppe an C-2' frei ist; als wir sie methylierten, blieb die Cyclisierung praktisch aus. Vielleicht bildet die Hydroxygruppe mit der Borsäure einen Ester (XXIII), in dem durch Ausbildung eines resonanzstabilisierten, borhaltigen Ringes die elektrophile Substitution an C-6' erleichtert ist.

SYNTHESE DES HYPERICINS²⁰⁾

Nachdem der 1-Brom-emodin-dimethyläther (XIV) besser zugänglich gemacht und die Ausbeute bei der ULLMANN-Reaktion (XIV a → XVI) durch mildere Bedingungen von 40 auf 90 % d. Th. gebracht war, stand genügend 4.5.7.4'.5'.7'-Hexamethoxy-2.2'-dimethyl-dianthrachinonyl-(1.1') (XVI) für ein systematisches Studium der Ringschlußreaktion XVI → XVII zur Verfügung.

Eine Versuchsreihe zeigte, daß die Menge des Kupferpulvers der des eingesetzten XVI etwa gleich, d. h. viel niedriger sein muß als bei den früheren Versuchen. Verglichen mit diesen, verlief die Ringschlußreaktion zwar besser, jedoch war das Reaktionsprodukt ein kompliziertes Gemisch und infolgedessen schwierig zu reinigen. Daher wurde als nächstes

²⁰⁾ Bearbeitet von H. MUXFELDT.

versucht, XVI a durch reduzierende Acetylierung mit Acetanhydrid zu XVII a zu cyclisieren, ein Verfahren, das sich beim 4.5.4'.5'-Tetrahydroxy-dianthracinonyl-(1.1')¹¹⁾ bewährt hatte. Seine Anwendung auf XVI a lieferte jedoch Produkte, aus denen weder ein Helianthron noch ein Naphthodianthron-Derivat zu isolieren war.

Die nach allen diesen Mißerfolgen naheliegende Annahme, daß die durch die Substituenten an den C-Atomen 2, 2', 7 und 7' bedingten sterischen Verhältnisse für die schlechte Ausbeute bzw. das Ausbleiben der Ringschlußreaktion verantwortlich seien²⁾, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr ergab sich, als wir uns wieder der Reduktion mit Kupferpulver zuwandten, daß das Lösungsmittel von entscheidendem Einfluß ist und der Ringschluß glatt gelingt, wenn man statt der konz. Schwefelsäure Gemische aus Eisessig und Bromwasserstoffsäure verwendet. So erhielten wir, als wir XVI a in Eisessig-Bromwasserstoffsäure (10:1) unter Luftdurchleiten mit Kupferpulver kochten, ein Reaktionsprodukt, bei dessen Chromatographie aus Benzol an Gips eine Fraktion mit dem Absorptionsspektrum des Hypericin-diacetates¹⁾ anfiel. Alkalisches Verseifen und dann mit Benzoylchlorid-Pyridin umgesetzt, gab sie in sehr geringer Ausbeute ein gelbes, kristallisiertes, bei 269–273° schmelzendes Benzoat, das sich in konz. Schwefelsäure blau löste. Im Licht wurde diese Lösung unter Entwicklung intensiver, roter Fluoreszenz innerhalb weniger Sekunden grün und zeigte dann das charakteristische Absorptionsspektrum des Hypericins.

Die gelbe Verbindung ist zweifellos ein Benzoat des Helianthron-Derivates (XVII a). Bei Versuchen, größere Mengen davon zu gewinnen, erhielten wir stets Gemische dieses Benzoates mit dem des zugehörigen Naphthodianthron-Derivates. Sie lassen sich zwar chromatographisch trennen, doch ist das umständlich und verlustreich. Einfacher schien es daher, die neuen Reaktionsbedingungen auf den Methyläther (XVI) anzuwenden, denn von den dabei entstehenden Methyläthern XVII bzw. XVIII war zu erwarten, daß sie in organischen Solvenzien löslicher und deshalb chromatographisch leichter zu reinigen sein würden als XVII a und XIX.

Reihenversuche zeigten, daß man den Methyläther XVI statt in siedendem Eisessig-Bromwasserstoff (wie bei XVI a) besser in Eisessig-konz. Salzsäure (15:1) und bei Raumtemperatur mit Kupferpulver reduziert. Dabei entstand, wenn Licht ausgeschlossen wurde, ein Produkt, aus dem chromatographisch in 65-proz. Ausbeute (bezogen auf XVI) eine orangefarbene, kristallisierte Verbindung abzutrennen war. Sie zersetzte sich beim Erhitzen, ohne zu schmelzen und zeigte im sichtbaren Spektralgebiet keine Absorptionsbanden. In konz. Schwefelsäure gab sie eine blaue Lösung, die im Licht in kürzester Zeit grün wurde, dabei intensive, rote Fluoreszenz entwickelte und nun das gleiche Absorptionsspektrum aufwies wie ein aus Hypericin mit Dimethylsulfat gewonnener, kristallisierter Methyläther²¹⁾. Danach mußte die gelbrote Verbindung das Helianthron-Derivat XVII sein.

Bemerkenswert ist, wie hartnäckig sie Lösungsmittel festhält. So fanden wir in einem aus Chloroform umkristallisierten und längere Zeit i. Hochvak. auf 100° erhitzten Präparat noch 21 % Chlor, und erst nach 10stdg. Erhitzen i. Hochvak. auf 210° war der Chlorgehalt auf 0.5 % abgesunken. Die Übereinstimmung der C,H-Werte mit den für die Formel XVII berechneten läßt daher zu wünschen übrig

²¹⁾ G. PAMPUS, Dissertat., Univ. Göttingen 1954.

und befriedigt nur, wenn man annimmt, daß selbst die scharf getrocknete Verbindung noch 1 Mol. Wasser enthält. Die Methoxylwerte sind auch dann noch zu niedrig. Trotzdem kann der Verbindung, wie unten gezeigt, die Formel XVII zuerteilt werden.

Auffällig ist, wie sehr der Verlauf der Kupfer-Reduktion von der Natur der dem Eisessig zugesetzten Halogenwasserstoffsäure abhängt. Während der Methyläther XVI in Eisessig-Bromwasserstoffsäure leicht zu Produkten „überreduziert“ wird, die mit Chloranil nicht mehr zu XVII dehydrierbar sind, liefert er in Eisessig-Salzsäure in guter Ausbeute XVII. Das entmethylierte Dianthrachinonyl-Derivat (XVIa) andererseits reagiert in Eisessig-Salzsäure garnicht, in Eisessig-Bromwasserstoff dagegen bildet es glatt XVIIa.

Auch 4.5.4'.5'-Tetrahydroxy-dianthrachinonyl-(1.1')¹¹⁾ und 4.4'-Dimethoxy-2.2'-dimethyldianthrachinonyl-(1.1')²²⁾ gaben in Eisessig-Halogenwasserstoffsäure-Gemischen mit Kupferpulver in guter Ausbeute die entsprechenden Helianthron-Derivate.

Die Photodehydrierung von XVII zu XVIII gelang ohne Schwierigkeit in Benzol oder Aceton. Aus gesättigten Lösungen von XVII kristallisierte ein Teil von XVIII bereits während des Belichtens aus. Zusatz weniger Tropfen konz. Salzsäure erhöhte die Geschwindigkeit der Photoreaktion um ein Vielfaches. Sehr schnell, unter Farbumschlag von Blau nach Grün, erfolgte der Ringschluß auch beim Belichten von XVII in konz. Schwefelsäure. Da jedoch in saurem Milieu zum Teil entmethyliert wird, haben wir die *präparative* Photocyclisierung in Benzol oder Aceton durchgeführt. Die hierbei nur in geringer Menge entstehenden, partiell entmethylierten Produkte waren chromatographisch leicht abzutrennen.

Das orangefarbene, kristallisierte, in Lösung gelb fluoreszierende Belichtungsprodukt hat im sichtbaren Spektralgebiet zwei Absorptionsmaxima und ist nur schwer von Kristall-Lösungsmitteln zu befreien. Seine C,H-Werte passen gut auf die Formel eines Pentamethyläthers, schließen aber die des Hexamethyläthers (XVIII) nicht aus. Die Methoxylwerte — für fünf Methoxygruppen zu hoch und für sechs zu niedrig — lagen näher an denen von XVIII.

Für das Vorliegen eines Pentamethyläthers schien zunächst eine in Kaliumbromid bei 2.90 μ liegende OH-Bande unseres Präparates zu sprechen³⁾, die allerdings nur von einer freien 7- bzw. 7'-Hydroxygruppe herrühren könnte, denn α -ständige und daher chelierte Hydroxygruppen absorbieren nicht im Bereich 2.9—3.5 μ . Bei Vorliegen einer freien phenolischen Hydroxygruppe aber müßte unser Methyläther in alkalischem Methanol längerwellig absorbieren als in neutralem. Da das nicht der Fall ist, blieb nur noch die Annahme übrig, daß die OH-Bande einer geringen Menge Wasser zuzuschreiben ist, die das Präparat entweder noch enthält oder aber aus der Luft aufnimmt, während es für die IR-Messung präpariert wird. Tatsächlich war die Bande verschwunden, als wir die Lösung des Methyläthers in reinstem Chloroform weitgehend einengten und dann direkt zur Messung verwendeten. Damit sind für das Belichtungsprodukt und seine Muttersubstanz die Hexamethyläther-Formeln XVIII bzw. XVII gesichert.

Entmethyliert haben wir unser Belichtungsprodukt (XVIII) zunächst durch Kochen mit konz. Bromwasserstoffsäure oder Salzsäure im Gemisch mit Acetanhydrid²³⁾.

²²⁾ H. BROCKMANN und A. DORLARS, Chem. Ber. 85, 1168 [1952].

²³⁾ Durch den Zusatz von Acetanhydrid hofften wir das schwerlösliche XIX partiell zu acetylieren, dadurch in Lösung zu halten und so vollständige Entmethylierung zu erreichen.

Dabei entstand innerhalb weniger Min. unter Farbumschlag der anfangs grünen Lösung nach Rot ein Trimethyläther, der das gleiche Spektrum hatte wie ein aus Hypericin mit Diazomethan bereiteter Trimethyläther²⁴⁾. 24stdg. Kochen führte zu einem vollständig entmethylierten, partiell acetylierten Produkt, das anschließend zu XIX verseift wurde.

Bequemer war es, XVIII in Phosphorsäure-Kaliumjodid²⁵⁾ zu entmethylieren, wofür halbstündiges Erwärmen auf 140–150° ausreichte. Das dabei entstandene 4.5.7.4'.5'.7'-Hexahydroxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron (XIX) kristallisierte aus Pyridin-methanol. Salzsäure in langen, dunkelbraunen Nadeln, die sich oberhalb von 250° ohne Schmelzpunkt zersetzen. In seinen Analysenzahlen und den in Pyridin, Morpholin und konz. Schwefelsäure gemessenen Absorptionskurven (Abb. 1–3)

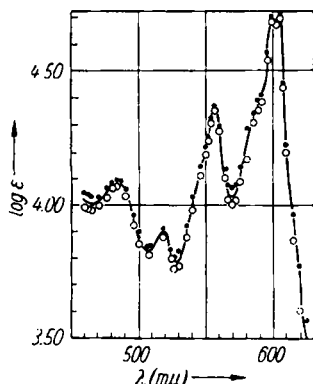


Abb. 1. Absorptionskurven von synthetischem (•••) und natürlichem (○○○) Hypericin in Pyridin

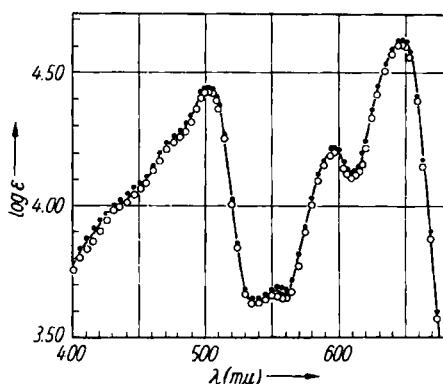


Abb. 2. Absorptionskurven von synthetischem (•••) und natürlichem (○○○) Hypericin in konz. Schwefelsäure

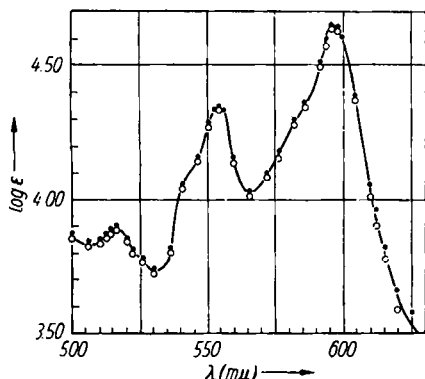


Abb. 3. Absorptionskurven von synthetischem (•••) und natürlichem (○○○) Hypericin in 93.8-proz. Morpholin

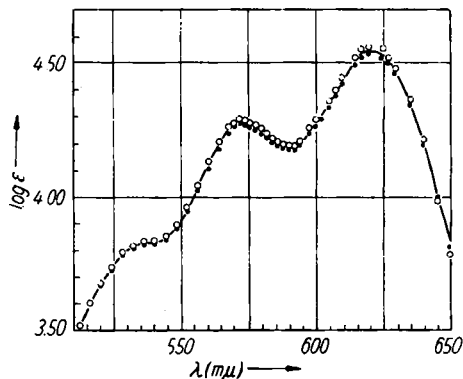


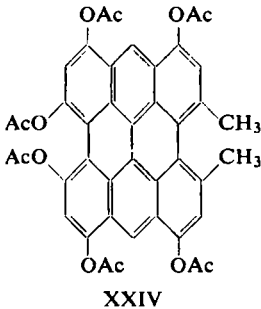
Abb. 4. Absorptionskurven des blauen Naphthodianthren-Derivates aus synthetischem (•••) und natürlichem (○○○) Hypericin in Benzol

²⁴⁾ H. G. FRISCH, Dissertat., Göttingen 1953.

²⁵⁾ H. STONE und H. SHECHTER, J. org. Chemistry 15, 491 [1950].

stimmte es mit dem aus *Hypericum hirsutum* isolierten, kristallisierten Hypericin²⁶⁾ überein. Beide Präparate glichen sich auch darin, daß 1) ihre grünen Lösungen in wäßrigem Alkali beständig sind, 2) ihre Absorptionsbanden in konz. Schwefelsäure nicht verschoben werden und 3) ihre Lösungen in Phthalsäure-dimethylester beim Erhitzen auf 160° unverändert bleiben.

Mit Benzoylchlorid-Pyridin ließ sich unsere synthetische Verbindung zu einem gelben, kristallisierten Hexabenzoat vom Schmp. 303–304° verestern, das mit dem gelben, kristallisierten, bei 303–304° schmelzenden Hexabenzoat²⁶⁾ des aus *Hypericum hirsutum* gewonnenen Hypericins keine Schmp.-Erniedrigung zeigte.



Schließlich haben wir die beiden Präparate auch noch reduzierend acetyliert. Aus unserem synthetischen Naphthodianthron-Derivat erhielten wir nach Kochen mit Acetanhydrid-Zinkstaub, anschließender Dehydrierung mit Chloranil und chromatographischer Reinigung eine in tiefblauen, metallisch glänzenden Nadeln kristallisierende Verbindung, die ihren Analysenzahlen und Reaktionen nach das 4.5.7.4'.5'.7'-Hexaacetoxy-2.2'-di-

methyl-naphthodianthron (XXIV) ist. In Übereinstimmung mit früheren Befunden am 3.4.3'.4'-Tetrahydroxy-meso-naphthodianthron²⁷⁾ werden also beide Chinon-Sauerstoffatome von XIX reduktiv entfernt. Ein blaues, kristallisiertes Hexaacetat mit den gleichen Eigenschaften und gleicher Absorptionskurve (Abbild. 4) erhielten wir aus dem Hypericin von *Hypericum hirsutum*.

Aus allen diesen Befunden ergibt sich, daß unser synthetisches Produkt mit dem Hypericin aus *Hypericum hirsutum* identisch ist. Damit ist die Konstitution des Hypericins nunmehr in jeder Hinsicht gesichert.

Wie im Versuchsteil beschrieben, kann man XVI auch ohne Isolierung der Zwischenprodukte XVII und XVIII in Hypericin überführen. Dabei betrug die Ausbeute an kristallisiertem, über das Hexabenzoat gereinigtem Hypericin, auf XVI bezogen, 52 % d. Th.

Da der Methyläther XVII auch nach 24stdg. Kochen mit Bromwasserstoffsäure-Acetanhydrid noch nicht völlig verseift war und beim Erhitzen mit Kaliumjodid-Phosphorsäure zwar Entmethylierung eintrat, die Hauptmenge des entstandenen Helianthron-Derivates (XVIIa) aber gleichzeitig in Hypericin übergang, haben wir vorläufig auf die Darstellung von reinem XVIIa verzichtet.

Die früher aus *Hypericum perforatum* erhaltenen Hypericin-Präparate⁶⁾ unterscheiden sich in einigen Eigenschaften (Schmp. des Hexabenzoates, Verschiebung der Absorptionsbanden beim Belichten in konz. Schwefelsäure, Braunfärbung der grünen, wäßrig-alkalischen Lösung) vom synthetischen Hypericin. Wie in der folgenden Arbeit²⁶⁾ gezeigt wird, erklären sich diese Unterschiede dadurch, daß die Präparate aus *H. perforatum* Pseudo-Hypericin²⁸⁾ enthalten haben.

²⁶⁾ H. BROCKMANN und W. SANNE, *Naturwissenschaften* **40**, 461 [1953]; *Chem. Ber.*, im Druck.

²⁷⁾ H. BROCKMANN, E. LINDEMANN, K. H. RITTER und F. DEPKE, *Chem. Ber.* **83**, 583 [1950].

²⁸⁾ H. BROCKMANN und G. PAMPUS, *Naturwissenschaften* **41**, 86 [1954].

Bemerkenswert ist die ausgeprägte Basizität des Hypericin-hexamethyläthers (XVIII), die darin zum Ausdruck kommt, daß sich die in Wasser unlösliche Verbindung leicht in 0.1 *n* HCl (mit grüner Farbe) löst und aus Aceton mit konz. Salzsäure als grünes Salz fällbar ist. Auch der Hexamethyläther XVII reagiert basisch, er bildet mit Salzsäure in Aceton ein blaues Salz. Daß seine Basizität geringer ist als die von XVIII, läßt sich durch einen einfachen Versuch demonstrieren. Gibt man zu einer Acetonlösung von XVII einige Tropfen konz. Salzsäure, so färbt sie sich rötlich; die blaue Farbe des Salzes erscheint erst nach Zugabe einer größeren Säuremenge. Belichtet man die rote, schwach saure Acetonlösung von XVII, so färbt sie sich in wenigen Sekunden grün, d. h. die Salzsäurekonzentration, die für die Bildung des Helianthronsalzes nicht groß genug war, reicht aus, um den bei Belichtung entstehenden Hypericin-hexamethyläther (XVIII) in das grüne Salz zu verwandeln. Eine durch diese Befunde angeregte größere Untersuchung über die Basizität von Chinonen, Hydroxychinonen und Methoxy-chinonen²⁹⁾ hat bemerkenswerte Zusammenhänge zwischen Konstitution und Basizität aufgedeckt und gezeigt, durch welche Faktoren die Basizität des Hypericin-hexamethyläthers bedingt ist. Darüber wird demnächst gesondert berichtet.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMIE sowie den FARBEN-FABRIKEN BAYER, WERK ELBERFELD, sind wir für großzügige Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Verbesserte Darstellung des 3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrides

3.5-Dimethoxy-benzoessäure: Zu einer Lösung von 1 kg *3.5-Dihydroxy-benzoessäure* (techn. rein) in 6 l 20-proz. wäßrigem Natriumhydroxyd ließ man unter Kühlung und kräftigem Rühren 2 l *Dimethylsulfat* so langsam zutropfen, daß die Temperatur der Lösung nicht über 30° stieg. Anschließend rührte man 4 Stdn., beseitigte überschüssiges Dimethylsulfat durch 1 stdg. Kochen unter Rückfluß, machte die siedend heiße, alkalische Lösung sauer und saugte die ausgefallene *3.5-Dimethoxy-benzoessäure* sofort ab. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wurde die Säure bei 80° getrocknet und dann verestert. Ausb. 83 % d. Th.

3.5-Dimethoxy-benzoessäure-methylester (V): Zu einem Gemisch von 1 kg *3.5-Dimethoxy-benzoessäure* und 8 l *Methanol* (über KOH destilliert) gab man unter Rühren 400 ccm konz. Schwefelsäure, kochte anschließend 6 Stdn. unter Rückfluß, destillierte 4 l *Methanol* ab und goß das Reaktionsgemisch in 30 l Wasser. Nach Stehenlassen über Nacht saugte man den erstarrten Ester ab, nahm ihn in Äther auf, schüttelte die Ätherlösung fünfmal mit 10-proz. wäßrigem Natriumhydroxyd und dreimal mit Wasser und trocknete über Calciumchlorid. Das nach Verdampfen des Äthers zurückbleibende gelbe Öl erstarrte nach einigen Stdn. zu einem farblosen Kristallbrei, der ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. Ausb. 89 % d. Th.

4.6-Dimethoxy-phthalid-carbonsäure-(3) (VII): Die Kondensation von *V* mit *Chloralhydrat* zum *4.6-Dimethoxy-3-trichlormethyl-phthalid*¹⁵⁾ (*VI*) und dessen Verseifung zur *4.6-Dimethoxy-phthalid-carbonsäure-(3) (VII)*¹⁵⁾ ließ sich auch in 500-g-Ansätzen mit Ausbeuten von 88 % bzw. 90 % d. Th. durchführen.

²⁹⁾ K. VOHWINKEL, Dissertat., Univ. Göttingen 1957.

*) Alle Schmpp. korrigiert.

4.6-Dimethoxy-phthalid (VIII): Eine Lösung von 1 kg *VII* in 2 l Phthalsäure-diäthylester erhitzte man auf 185–190°. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung ließ man unter Rühren erkalten, verrührte den entstandenen Brei mit 1 l Methanol und saugte das Phthalid ab. Nachdem dieses anschließend zweimal mit je 1 l Äther verrührt worden war, saugte man ab und trocknete bei 100°. Ausb. 80 % d. Th., Schmp. 164° (Schmp. der reinen Verbindung 169°).

3.5-Dimethoxy-phthalsäure (IX): 500 g *VIII* löste man in 3 l heißer 2*n* NaOH, kühlte auf 0° ab und goß dann in 9,2 l einer eisgekühlten 6-proz. Kaliumpermanganatlösung. Das Reaktionsgemisch ließ man 12 Stdn. in Eis und weitere 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, zerstörte dann das überschüssige Kaliumpermanganat mit Äthanol, saugte vom Mangan-dioxyd ab, engte die Lösung i. Vak. auf 2,5 l ein und säuerte mit Salzsäure an. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht in Eis gestanden hatte, saugte man die kristallin ausgefallene *Dimethoxy-phthalsäure* ab, wusch mehrmals mit Wasser und trocknete bei 80°. Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 150° (Schmp. der reinen Säure 159°).

3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X): Die Überführung von *IX* in das Anhydrid durch 2stdg. Kochen mit Acetanhydrid verlief auch bei größeren Ansätzen glatt. Ausb. 90 % d. Th.

Synthese des Emodins und seines 1-Brom-trimethyläthers

3.5-Dimethoxy-2-[2-hydroxy-4-methyl-benzoyl]-benzoesäure (XII): Zu einer Aufschwemmung von 200 g Aluminiumchlorid in 400 ccm absol. Benzol gab man im Verlauf von 2 Stdn. tropfenweise unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Kühlung mit Eiswasser eine lauwarme Lösung von 100 g *3.5-Dimethoxy-phthalsäure-anhydrid (X)* in 400 ccm frisch dest. *m-Kresol (XI)*. Nachdem dann 12 Stdn. bei Raumtemperatur, 3 Stdn. bei 50°, 2 Stdn. bei 60°, 3 Stdn. bei 70° und anschließend nochmals 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt worden war, goß man das Reaktionsgemisch in 1 l 2*n* HCl, der vorher 1 kg Eis zugesetzt worden war. Nach einigen Stdn. wurde das *m-Kresol* und Benzol mit Wasserdampf abgeblasen, das ausgefallene, schmutzigrüne Reaktionsprodukt von der wäßrigen Phase abgetrennt (aus dieser kristallisierte beim Erkalten unverändertes Ausgangsmaterial aus) und in 3 l warmer *n* NaOH gelöst. In die permanganatfarbene Lösung leitete man solange CO₂ ein, bis sie gelb geworden war und sich das Phthalein als gelber Niederschlag abgeschieden hatte. Als dieser abfiltriert und die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert wurde, schied sich ein hellrotes, harziges Produkt ab, das nach einiger Zeit fest wurde. Aus seiner heiß gesättigten Methanollösung kristallisierte das *Benzoyl-benzoesäure-Derivat (XII)* aus und wurde nach Waschen mit Äther getrocknet. Schmp. 229° (Schmp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 233°). Ausb. bei gut verlaufenden Ansätzen 40–60 % d. Th.

3.5-Dimethoxy-2-[2-hydroxy-4-methyl-5-brom-benzoyl]-benzoesäure (XIII): Zu einer Lösung von 50 g *XII* (Schmp. 229°) in 1,75 l Eisessig ließ man bei 50° unter Rühren ein Gemisch von 270 ccm Eisessig und 8,07 ccm *Brom* zutropfen, rührte noch 2 Stdn. bei 50° und destillierte den Eisessig i. Vak. ab. Den Rückstand extrahierte man mit 200 ccm siedendem Methanol. Die hinterbleibende *Monobromverbindung (XIII)* vom Schmp. 256° (Schmp. der reinen Verbindung 260°) war für die weitere Verarbeitung rein genug. Ausb. 56 % d. Th.

Der beim Verdampfen des Methanolextraktes erhaltene Rückstand wurde, wie unten beschrieben, auf Emodin-anthron-(9) verarbeitet.

1-Brom-emodin-dimethyläther (XIV): Eine Lösung von 30 g *XIII* in 750 ccm auf 90° vorgewärmter, 100-proz. Schwefelsäure, die 7 % Schwefeltrioxyd und 10 % Borsäure enthielt, wurde 15 Min. auf 90° gehalten und dann auf 8 kg Eis gegossen. Der als orangefarbener Niederschlag ausfallende *1-Brom-emodin-dimethyläther* wurde zur Entfernung geringer Mengen Sulfurierungsprodukte mit 1 l *n* NaOH ausgekocht, in *n* HCl aufgeschwemmt, abgesaugt,

mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das so erhaltene goldgelbe Produkt vom Schmp. 206–210° (Ausb. 95 % d. Th.) wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet. Die durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol gereinigte Verbindung schmolz bei 213–217°.

$C_{17}H_{13}O_5Br$ (377.2) Ber. C 54.13 H 3.47 Br 21.19 2 CH_3O 16.46
Gef. C 54.17 H 3.72 Br 21.88 CH_3O 15.72

1-Brom-emodin-trimethyläther (XIVa): Eine Mischung von 10 g *XIV* mit 960 ccm 1.5-proz. methanol. Kaliumhydroxyd wurde i. Vak. verdampft. Das dabei hinterbleibende, violette Kaliumsalz suspendierte man trocken und fein gepulvert zusammen mit 65 g Kaliumcarbonat in 750 ccm Aceton, erhitze unter Rückfluß und ließ im Verlauf von 1½ Stdn. 100 ccm *Dimethylsulfat* in die Lösung tropfen. Danach waren Suspension und Lösung bei alkalischer Reaktion rein gelb gefärbt.

Nachdem das Reaktionsgemisch mit der Hälfte seines Vol. an 2*n* NaOH versetzt war, kochte man zur Beseitigung von überschüssigem *Dimethylsulfat* 2 Stdn. unter Rückfluß, verdampfte anschließend das Aceton und saugte die Lauge vom *1-Brom-emodin-trimethyläther* ab. Das mehrmals mit Wasser und einmal mit Methanol gewaschene, hellgelbe Produkt schmolz bei 230°. Ausb. 86 % d. Th. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol lag der Schmp. bei 234°.

$C_{18}H_{15}O_5Br$ (391.2) Ber. C 55.25 H 3.84 Gef. C 55.21 H 3.69

Emodin-anthron-(9) (XXII): 50 g des aus dem Methanolextrakt der rohen 3.5-Dimethoxy-2-[2-hydroxy-4-methyl-5-brom-benzoyl]-benzoesäure (*XIII*) (s. dort) erhaltenen Rückstandes erwärmte man 2 Stdn. in 140 ccm einer 10-proz. Lösung von *Brom* in Eisessig, destillierte den Eisessig ab, extrahierte den Rückstand mit wenig Methanol und unterwarf ihn dann in gleicher Weise wie die Monobromverbindung *XIII* der Ringschlußreaktion mit konz. Schwefelsäure, die 7 % Schwefeltrioxyd und 10 % Borsäure enthielt. Das dabei angefallene Reaktionsprodukt wurde durch Kochen mit Eisessig-Jodwasserstoff⁹⁾ in *Emodin-anthron-(9)* übergeführt. Ausb. 22.5 g. Schmp. 254–258° (Zers.).

Emodin (XVa) aus 3.5-Dimethoxy-2-[2-hydroxy-4-methyl-benzoyl]-benzoesäure (*XII*): In 25 ccm konz. Schwefelsäure, die 8 % Schwefeltrioxyd und 10 % Borsäure enthielt, trug man 1 g *XII* ein, hielt die Lösung 30 Min. bei 120° und goß sie dann auf Eis. Das ausgefallene, orangefarbene Gemisch von Emodin-monomethyläther und Emodin-dimethyläther wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert.

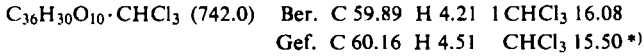
Eine Lösung dieses Äthergemisches in 100 ccm 95-proz. Phosphorsäure erhitze man auf 180°, gab in Abständen von 15 Min. je 5 g Kaliumbromid in die Lösung (insgesamt 25 g) und goß das Reaktionsgemisch in Wasser. Das ausgefallene *Emodin* wurde aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 256–257°. Misch-Schmp. mit authentischem Emodin 256–257°. Ausb. (bezogen auf *XII*) 65 % d. Th.

Synthese des Hypericins

4.5.7.4'.5'.7'-Hexamethoxy-2.2'-dimethyl-dianthrachinonyl-(1.1') (*XVI*): 10 g *1-Brom-emodin-trimethyläther (XIVa)* wurden mit 5 g Naphthalin in einem mit Steigrohr versehenen Kölbchen verschmolzen. In die Schmelze rührte man 30 g Elektrolytkupfer (E. MERCK) ein, das vorher in Aceton mit Jod aktiviert worden war, und erhitze 2½ Stdn. auf 230–240°. Das Reaktionsgemisch kochte man mit 50 ccm Methanol aus, filtrierte heiß, extrahierte den Filtrerrückstand mit 200 ccm Chloroform und gab die Chloroformlösung auf eine Säule von Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II³⁰⁾). Beim Nachwaschen mit Chloroform entstand eine schnell wandernde, breite, gelbe und eine festhaftende, schmale, braune Zone. Die gelbe Zone

³⁰⁾ H. BROCKMANN und H. SCHODDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 73 [1941].

wurde mit Chloroform eluiert und das auf 30 ccm eingeeengte Eluat mit 80 ccm Methanol versetzt. Das in gelben Nadeln auskristallisierende *Dianthrachinonyl-Derivat* (XVI) wurde mit wenig Methanol gewaschen. Aus der auf die Hälfte eingeeengten Mutterlauge kristallisierten weitere Mengen Dianthrachinonyl-Derivat aus. Schmp. 234–236°. Ausb. 90 % d. Th. Die gelben Kristalle enthielten 1 Mol. Chloroform, das beim Erhitzen auf 220° entwich.



*) Bestimmt durch Gewichtsverlust bei Erhitzen auf 220°.

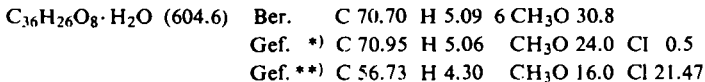
4.5.7.4'.5'.7'-Hexamethoxy-2.2'-dimethyl-helianthron (XVII): Eine Lösung von 1 g XVI in einer Mischung von 200 ccm Eisessig und 13 ccm konz. Salzsäure wurde mit 10 g Elektrolytkupfer (E. MERCK) versetzt und bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Licht gerührt. Nach 5–10 Min. wurde die Lösung grün und später blau. Bei schnellem Turbinieren färbte sie sich gelb, und wenn nicht mehr gerührt wurde, schnell wieder grünstichig blau. Nach 90 Min. saugte man vom Kupferpulver ab, wusch dieses mit etwas Eisessig, leitete durch das Filtrat unter Lichtabschluß 30 Min. lang Luft und goß die Lösung in 1/2 n NaOH. Den gelbroten Niederschlag wusch man mit Wasser, trocknete ihn i. Vak., löste in 200 ccm Benzol und gab die Lösung auf eine Säule von Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II). Beim Entwickeln mit Benzol-Aceton (5:1) bildeten sich drei Zonen. Die obere, dunkelrote enthielt neben Verunreinigungen verschiedene Methyläther von XVIIa und XIX, die mittlere gelbrote bestand aus XVII und die untere, gelbe aus unverändertem Ausgangsmaterial.

Nach Auswaschen von Zone 2 und 3 wurde Zone 1 aus der Säule herausgeschnitten und mit Chloroform-Methanol (1:1) eluiert. Den Verdampfungsrückstand des Eluates verarbeitete man, nachdem aus verschiedenen Ansätzen eine größere Menge davon zur Verfügung stand, auf Hypericin.

Aus dem auf wenige ccm eingeeengten Eluat der mittleren, gelbroten Zone kristallisierte XVII in gelbroten Nadeln, die mit Benzol gewaschen wurden. Ausb. 480–500 mg. Fällung der Mutterlauge mit Petroläther gab eine zweite Fraktion (60–100 mg). Der Äther löste sich mit gelbroter Farbe in Pyridin, Benzol, Aceton, Acetanhydrid und Äthanol und zersetzte sich oberhalb von 250°.

Aus Zone 3 wurden 60–100 mg Ausgangsmaterial XVI zurückgewonnen.

Zur Analyse löste man 200 mg der Verbindung in 50 ccm frisch über Kaliumcarbonat dest. Chloroform, engte die Lösung i. Vak. unter Stickstoff auf 5 ccm ein und bewahrte sie einige Tage im Eisschrank auf. Die ausgeschiedenen gelbroten Kristalle wurden mit wenig Chloroform gewaschen.



*) 10 Stdn. bei 210° i. Hochvak. getrocknet.

**) Getrocknet i. Hochvak. bei 100°.

Hypericin-hexamethyläther (XVIII): Eine Lösung von 2 g XVII in 2 l Aceton belichtete man ohne Kühlung mit einer 1000-Watt-Lampe, die 8 cm vom Boden des Glasgefäßes entfernt war, engte die Lösung nach 3 Stdn. auf 200 ccm ein und gab sie auf eine Säule von Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II). Beim Nachwaschen mit Aceton bildete sich am oberen Rand der Säule eine schmale, dunkelrote Zone von partiell methyliertem Hypericin, während die Hauptmenge als gelbrote Zone schnell durch die Säule lief. Als das Eluat der Hauptzone i. Vak. auf 10 ccm eingeeengt wurde, schieden sich rote Kristalle des *Hypericin-hexamethyläthers* ab, die zur Analyse aus Chloroform umkristallisiert wurden. Ausb. fast quantitativ.

Absorptionsmaxima des Hypericin-hexamethyläthers in m μ : Chloroform 530, 496; Benzol 516, 487; Pyridin 526, 491; Methanol 540, 502; methanol. KOH 537, 500; konz. Schwefelsäure 651, 601 (Lösung grün mit roter Fluoreszenz).

Die gelbe Lösung des Hexamethyläthers in Acetanhydrid (λ_{\max} 531, 493 m μ) wurde auf Zusatz von Pyroboracetat grün mit roter Fluoreszenz (λ_{\max} 618, 575 m μ). Nachdem 4 Min. gekocht war, lagen die Maxima bei 637 und 586 m μ .

$C_{36}H_{28}O_8$ (588.6) Ber. C 73.46 H 4.80 6CH₃O 31.6
Gef. *) C 73.03 H 4.76 CH₃O 29.9

*) Aus Chloroform umkristallisiert und 10 Stdn. i. Hochvak. bei 210° getrocknet.

Entmethylierung von Hypericin-hexamethyläther (XVIII)

a) mit Bromwasserstoff-Acetanhydrid: In eine Mischung von 100 ccm Acetanhydrid und 10 ccm konz. Bromwasserstoffsäure trug man 200 mg XVIII ein. Die anfangs grüne Lösung färbte sich beim Kochen nach wenigen Minuten weinrot. Nachdem das Gemisch 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht hatte, goß man in 250 ccm auf 90° vorgewärmtes Wasser, gab das ausgefallene Reaktionsprodukt in 100 ccm 2*n* methanol. KOH, das vorher 5 Min. unter Stickstoff gekocht hatte, und erhitze unter Stickstoff 20 Min. zum Sieden. Dann filtrierte man schnell in 200 ccm 2*n* HCl, kochte kurz auf und zentrifugierte das ausgefallene Hypericin (XIX) ab. Es wurde, wie unten beschrieben, durch Umkristallisieren gereinigt. Ausb. 66% d. Th.

b) Mit Kaliumjodid-Phosphorsäure²⁵⁾: In eine auf 140–150° erwärmte Lösung von 1 g XVIII in 100 ccm 95-proz. Phosphorsäure trug man unter Rühren 5 g Kaliumjodid ein und gab nach 15 Min. weitere 5 g des Salzes zu. Nach 20–30 Min. war aus der anfangs grünen Lösung alles Hypericin ausgefallen. Man goß nun das Reaktionsgemisch in 1 l Wasser, dem zur Reduktion von Jod etwas schweflige Säure zugesetzt war, kochte kurz auf, zentrifugierte das Hypericin (XIX) ab, wusch mit Wasser, Methanol sowie Äther und kochte so oft mit Chloroform aus, bis sich dieses nicht mehr anfärbte. Ausb. 88 % d. Th. Es wurde, wie unten beschrieben, umkristallisiert.

Überführung von 4.5.7.4'.5'.7'-Hexamethoxy-2.2'-dimethyl-dianthrachinonyl-(1.1') (XVI) in Hypericin (XIX) ohne Isolierung der Zwischenprodukte: 1 g XVI löste man in einer Mischung von 200 ccm Eisessig und 13 ccm konz. Salzsäure, gab 5 g Kupferpulver hinzu und rührte das Reaktionsgemisch 90 Min. Nachdem durch die vom Kupfer abfiltrierte Lösung 20 Min. Luft geleitet war, goß man sie in 1 l 2*n* NaOH. Den ausgefallenen Niederschlag löste man nach Trocknen in 1 l Aceton, belichtete unter Luftdurchleiten 3 Stdn. mit einer 1000-Watt-Lampe, engte die Acetonlösung auf 20 ccm ein und fällte das Belichtungsprodukt mit Petroläther aus. Nachdem dieses, wie oben beschrieben, mit Kaliumjodid und Phosphorsäure entmethyliert worden war, reinigte man das erhaltene Hypericin, wie unten angegeben, über das Benzoat.

Umkristallisieren von Hypericin: 1 g Roh-Hypericin kochte man unter Rückfluß 20 Min. mit 40 ccm Pyridin, zentrifugierte nach Erkalten vom Ungelösten ab, kühlte auf 2–3° und gab in Abständen von 15 Min. unter Kühlung tropfenweise je 0.5 ccm 20-proz. methanol. Salzsäure in die Lösung, bis 20 ccm verbraucht waren. Anschließend versetzte man in Abständen von 15 Min. mit je 1 ccm methanol. Salzsäure. Nach Verbrauch von insgesamt 60 ccm Salzsäure stellte man das Gemisch 3 Stdn. auf Eis, saugte das in dünnen, dunkelroten Nadeln auskristallisierte Hypericin ab und wusch mit Methanol und Äther nach. Ausb. 700–750 mg.

$C_{30}H_{16}O_8$ (504.4) Ber. C 71.43 H 3.20 2C-CH₃ 6.0
Gef. *) C 71.07 H 3.82 C-CH₃ 4.6
Gef. **) C 71.00 H 3.62 C-CH₃ 4.5

*) Getrocknet 4 Stdn. i. Hochvak. bei 160°.

**) Präparat aus *Hypericum hirsutum*, getrocknet 4 Stdn. bei 160° i. Hochvak.

Hypericin-hexabenzooat: Zu einer Lösung von 300 mg krist. *Hypericin* in 10 ccm frisch getrocknetem Pyridin gab man unter guter Kühlung tropfenweise im Verlauf von 10 Min. 2.6 ccm frisch dest. *Benzoylchlorid*, ließ anschließend 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und goß unter Rühren in 300 ccm Methanol. Das ausgefallene, gelbe Benzooat wurde mit Methanol gewaschen und trocken in 100 ccm Benzol gelöst. Nach Zusatz von 100 ccm Petroläther filtrierte man ausgefallene Flocken ab und gab die Lösung auf eine Säule von Naturgips, der vorher 2 Stdn. auf 160° erhitzt worden war. Beim Nachwaschen mit Benzol-Petroläther (1:1) lief eine hellgelbe Zone schnell durch die Säule. Aus ihrem auf wenige ccm eingengten Eluat kristallisierte nach einigen Stdn. *Hypericin-hexabenzooat* in gelben Täfelchen aus. Ausb. 200–300 mg. Schmp. 303–304°.

$C_{72}H_{40}O_{14}$ (1129.0)	Ber.	C 77.59	H 3.57	$6C_6H_5CO$	55.8
	Gef. *)	C 76.46	H 3.86	C_6H_5CO	55.8
	Gef. **)	C 76.52	H 3.60	C_6H_5CO	55.3

*) 4 Stdn. bei 160° i. Hochvak. getrocknet.

***) Präparat aus *Hypericum hirsutum*, 4 Stdn. bei 160° i. Hochvak. getrocknet.

Alkalische Verseifung von Hypericin-hexabenzooat: Zur Darstellung reiner *Hypericin*-Präparate wurde Roh-*Hypericin* benzoiliert und das Benzooat wie folgt verseift. Man kochte 100 ccm 2*n* methanol. KOH 5 Min. im Stickstoffstrom unter Rückfluß und versetzte dann mit 100 mg *Hypericin-hexabenzooat*. Nachdem 20 Min. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt war, saugte man durch ein Filter in 300 ccm 2*n* HCl, kochte kurz auf und zentrifugierte das ausgefallene *Hypericin* möglichst noch heiß ab. Es wurde, wie oben beschrieben, umkristallisiert.

Reduzierende Acetylierung von Hypericin: In eine siedende Lösung von 150 mg reinstem *Hypericin* in 15 ccm frisch über Natrium getrocknetem Acetanhydrid trug man innerhalb von 70 Min. 4 g trockenen Zinkstaub in mehreren Anteilen ein. Dann goß man das Reaktionsgemisch in 100 ccm 90° warmes Wasser, saugte nach Erkalten ab, extrahierte das getrocknete Gemisch von Reduktionsprodukt und Zinkstaub mit 30 ccm Benzol, filtrierte das Zink ab und kochte das Filtrat nach Zugabe von 200 mg Chloranil 30 Min. unter Rückfluß. Dabei färbte sich die anfangs schmutzgrüne Lösung tiefblau mit roter Fluoreszenz. Sie wurde unter Lichtabschluß einen Tag bei Zimmertemperatur gehalten und dann auf eine Säule von aktiviertem Gips gegeben. Beim Nachwaschen mit Benzol-Aceton (20:1) bildete sich am oberen Rand der Säule eine schmutzgrüne und darunter eine breite, blaue Zone, während überschüssiges Chloranil schnell ins Filtrat lief. Das Eluat der blauen Zone engte man i. Vak. auf wenige ccm ein. Die nach 12 Stdn. ausgefallenen, dunkelblauen, metallisch glänzenden Nadeln des *Hexaacetoxy-2,2'-dimethyl-meso-naphthodianthrens (XXIV)* wurden mit wenig Benzol gewaschen. Ausb. 31 mg. Aus der eingengten Mutterlauge ließ sich durch Zugabe von Petroläther eine zweite Fraktion (8 mg) ausfällen.

$C_{42}H_{30}O_{12}$ (726.7)	Ber.	C 69.42	H 4.16	$6CH_3CO$	35.1
	Gef. *)	C 68.77	H 4.22	CH_3CO	35.7
	Gef. **)	C 68.90	H 4.07	CH_3CO	34.9

*) Getrocknet bei 60° i. Hochvak.

***) Präparat aus *Hypericum hirsutum*, getrocknet bei 60° i. Hochvak.