

methylester-hydrochlorid + 2.18 ccm Phosphor(III)-chlorid in Pyridin. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 150.5°. Ausb. 25 g (82 % d. Th.).

$C_{35}H_{36}N_2O_6S$ (612.7) Ber. C 68.60 H 5.92 N 4.57 Gef. C 68.20 H 6.18 N 4.57

15. *N-Carbobenzoxy-S-benzyl-L-cysteinyl-[O-benzyl-L-tyrosin]*: 12.25 g *Carbobenzoxy-dipeptidester* nach 14., in wäßr. Dioxan gelöst, wurden mit 20 ccm *n* NaOH unter Rühren verseift. Nach dem Ansäuern mit *n* HCl wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand in viel warmem Essigester aufgenommen. Zur Reinigung wurde das *Carbobenzoxy-dipeptid* mit $KHCO_3$ -Lösung extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 170.5°. Ausb. 10.3 g (86 % d. Th.).

$C_{34}H_{34}N_2O_6S$ (598.7) Ber. C 68.21 H 5.72 N 4.68 Gef. C 68.10 H 5.86 N 4.82

16. *L-Cystinyl-bis-L-tyrosin*: In die Lösung von 2.7 g *Carbobenzoxy-dipeptid* nach 15. in 100 ccm flüssigem Ammoniak wurden unter Stickstoffatmosphäre und Rühren 370 mg Natrium in kleinen Stücken eingetragen. Überschüss. Natrium wurde nach 20 Min. mit Ammoniumsulfat zerstört und das Reaktionsgemisch nach der von HARRINGTON und PITT RIVERS¹⁰⁾ angegebenen Vorschrift aufgearbeitet; feine Nadeln aus Wasser/Alkohol. Schmp. 292° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $-50.6 \pm 1^\circ$ (*c* = 1; *n* HCl). Ausb. 1.3 g (51 % d. Th.).

$C_{24}H_{30}N_4O_8S_2$ (566.6) Ber. N 9.89 S 11.32 Gef. N 10.05 S 11.08

HANS BROCKMANN und HEINRICH EGGERS

Synthese des Proto-hypericins und Hypericins aus Emodin-anthron-(9)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 11. November 1957)

Aus Emodin-anthron-(9) wurde durch „verknüpfende Oxydation“ mit Sauerstoff Proto-hypericin und Hypericin dargestellt. Damit ist ein Syntheseweg gefunden, auf dem die beiden *Hypericum*-Farbstoffe wahrscheinlich auch in der Pflanze aufgebaut werden.

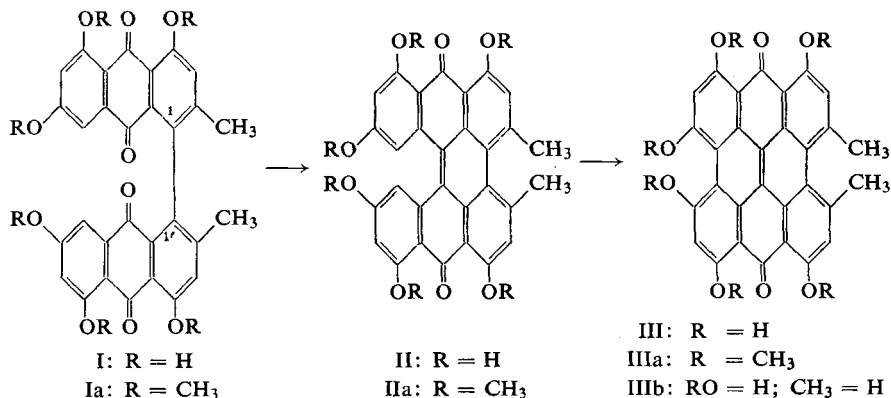
Für den roten, photodynamisch wirksamen *Hypericum*-Farbstoff Hypericin (III)¹⁾ sind bisher zwei Synthesen beschrieben worden:

1. Eine Totalsynthese²⁾, bei der man zunächst 1-Brom-emodin-trimethyläther (XIa) aufbaut, ihn nach ULLMANN zum Dianthrachinonyl-Derivat Ia kondensiert und dieses mit Kupfer-Mineralsäure zum Helianthron-Derivat IIa reduziert. Sauerstoff dehydriert IIa im Licht zum Hypericin-hexamethyläther (IIIa), der mit Kaliumjodid-Phosphorsäure zum Hypericin (III bzw. XXIII) entmethyliert wird.

¹⁾ H. BROCKMANN, E. H. v. FALKENHAUSEN, R. NEEFF, A. DORLARS und G. BUDDÉ, Chem. Ber. **84**, 865 [1951].

²⁾ H. BROCKMANN, F. KLUGE und H. MUXFELDT, Chem. Ber. **90**, 2302 [1957]; Naturwissenschaften **38**, 141 [1951]; **40**, 411 [1953].

2. Eine Partialsynthese³⁾, ausgehend von Penicillipsoin (XV)⁴⁾, einer von *Penicillipsois clavariaeformis* produzierten Verbindung, die in alkalischer Lösung als Enol XVI durch Luftsauerstoff und anschließende Belichtung über das Proto-hypericin (XXII) zum Hypericin (XXIII) dehydriert werden kann.



Da Hypericin bei Synthese 1) (Ia → IIa → IIIa → III) auf dem gleichen Wege aufgebaut wird wie sein Stammchinon, das *meso*-Naphthodianthron (IIIb; X), war zu fragen, ob sich in entsprechender Weise auch ein zweites, schon lange bekanntes Darstellungsverfahren für *meso*-Naphthodianthron (X) zu einer Hypericin-Synthese ausweiten läßt. Dieses vom Anthron (IV) ausgehende Verfahren (IV → X) ist dadurch ausgezeichnet, daß es die beiden Anthrongerüste ausschließlich durch Dehydrierung zum Achtkern-Gerüst des *meso*-Naphthodianthrons (X) kondensiert. Der entscheidende, die Endausbeute bestimmende Schritt ist dabei die u. a. auch in alkalischer Lösung mit Sauerstoff durchführbare Dehydrierung von IV zu VII, eine „verknüpfende Phenoloxydation“ mit Anthranol-Anion V und dessen Radikal (VIa ↔ VIb) als Zwischenprodukten. Die Folgereaktionen: 1. Dehydrierung von VII über dessen Enol-Anion (Dianthranol-Anion VIII) zum Dehydro-dianthron (IX) und 2. Photo-dehydrierung von IX mit Sauerstoff zu X verlaufen glatt und nahezu quantitativ.

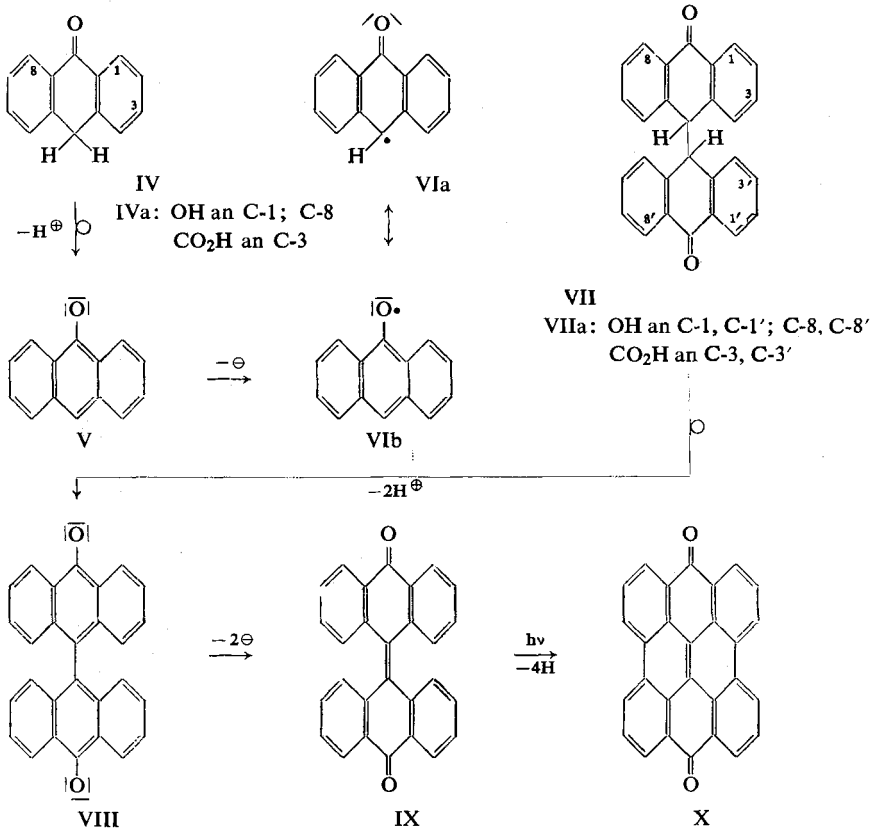
Um nach dem Vorbild dieser *meso*-Naphthodianthron-Synthese Hypericin aufzubauen, müßte die eben genannte Reaktionsfolge, den Formeln XII → XIII → XIV → XVII → XXIII entsprechend, auf 4.5.7-Trihydroxy-2-methyl-anthron-(9) (XII) (Emodin-anthron-(9)) übertragen werden. Da diese Verbindung ebenso wie ihr Enol XIII in verschiedenen Pflanzen nachgewiesen, d. h. im Prinzip mit den Mitteln der Pflanzenzelle synthetisierbar ist, und da ferner die entscheidende Stufe der Reaktionsfolge XII → XXIII — die Verknüpfung von zwei Molekeln XIII zum Dianthron-Derivat XIV — zu einer Gruppe von Phenoloxydationen gehört, die der Pflanzenzelle vertraut sind, liegt die bereits 1941 ausgesprochene Vermutung⁵⁾ nahe, daß auf dem Wege XII → XXIII auch die *Hypericum*-Arten ihr Hypericin erzeugen.

³⁾ H. BROCKMANN und H. EGGERS, Chem. Ber. **91**, 81 [1958]; Angew. Chem. **67**, 706 [1955].

⁴⁾ A. E. OXFORD und H. RAISTRICK, Biochem. J. **34**, 790 [1940].

⁵⁾ H. BROCKMANN, M. N. HASCHAD, K. MAIER und F. POHL, Liebigs Ann. Chem. **553**, 1 [1942].

Um diese Hypothese experimentell zu stützen, muß man zunächst zeigen, daß Hypericin *in vitro* allein mit Hilfe von Sauerstoff und Licht aus Emodin-anthron-(9) (XII) aufgebaut werden kann; und zum anderen muß man versuchen, die von der Hypothese angenommenen Vorstufen des Hypericins aus der Pflanze abzutrennen. Über die Lösung der ersten Aufgabe berichten wir im folgenden, über die Vorstufen der biologischen Hypericin-Synthese in einer späteren Mitteilung⁶⁾.

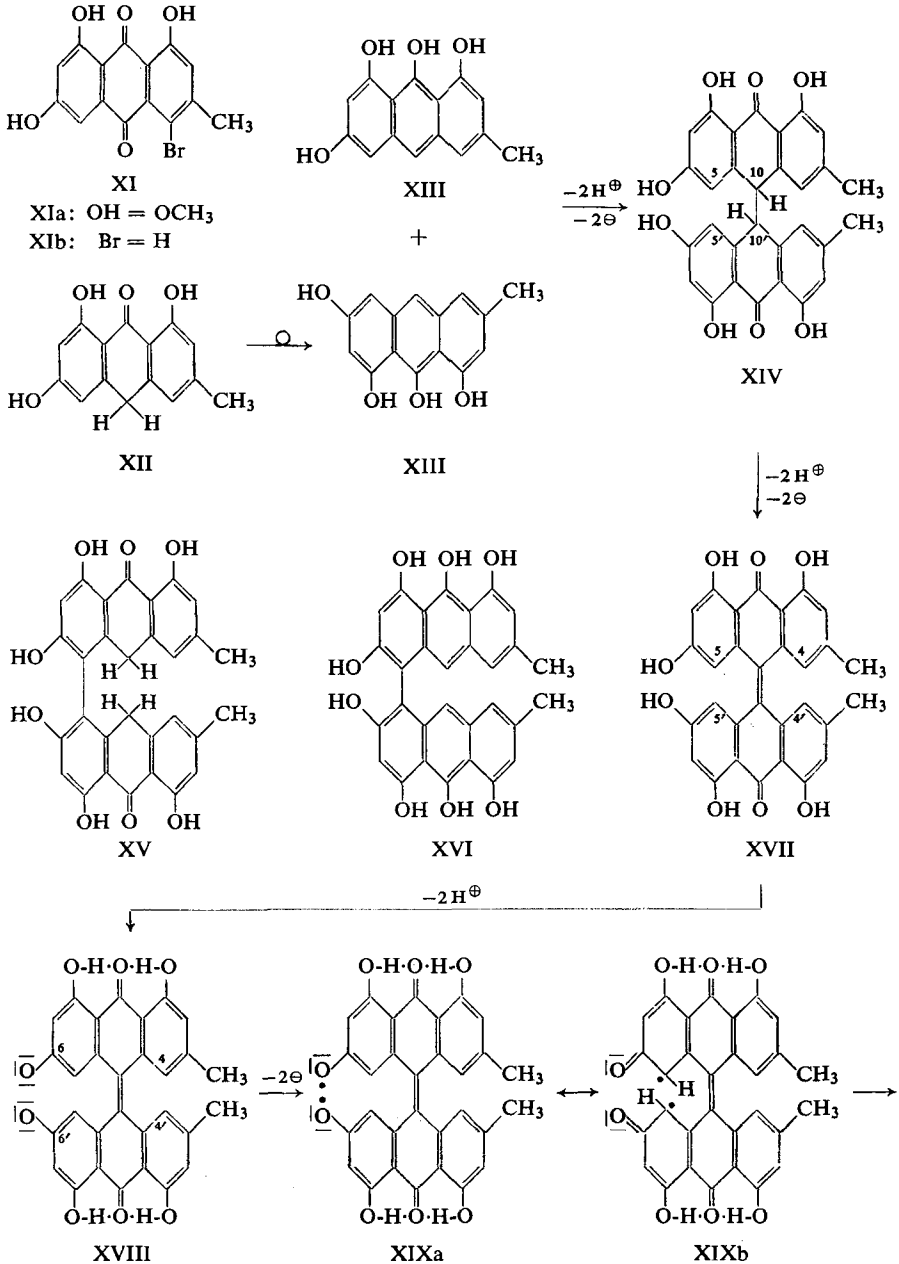


Daß sich die Dianthron-Synthese IV → VII auf ein Anthron mit zwei α -Hydroxygruppen übertragen läßt, haben A. STOLL und Mitarbb.⁷⁾ gezeigt, die Rhein-anthron-(9) (IVa) in 0.2*n* wäßrigem Alkali mit Sauerstoff und Palladium-Katalysator zum Sennidin (VIIa) dehydrieren konnten. Dieser Befund hat uns veranlaßt, unter den gleichen Bedingungen eine Verknüpfung von zwei Molekeln Emodin-anthron-(9) (XII) zum Dianthron-Derivat XIV zu versuchen. Das gelang jedoch nicht; als einziges definiertes Reaktionsprodukt faßten wir Emodin (XIb). Wahrscheinlich war — bedingt durch zu geringe Löslichkeit — die Emodin-anthranol-Konzentration für eine Dimerisierung zu klein.

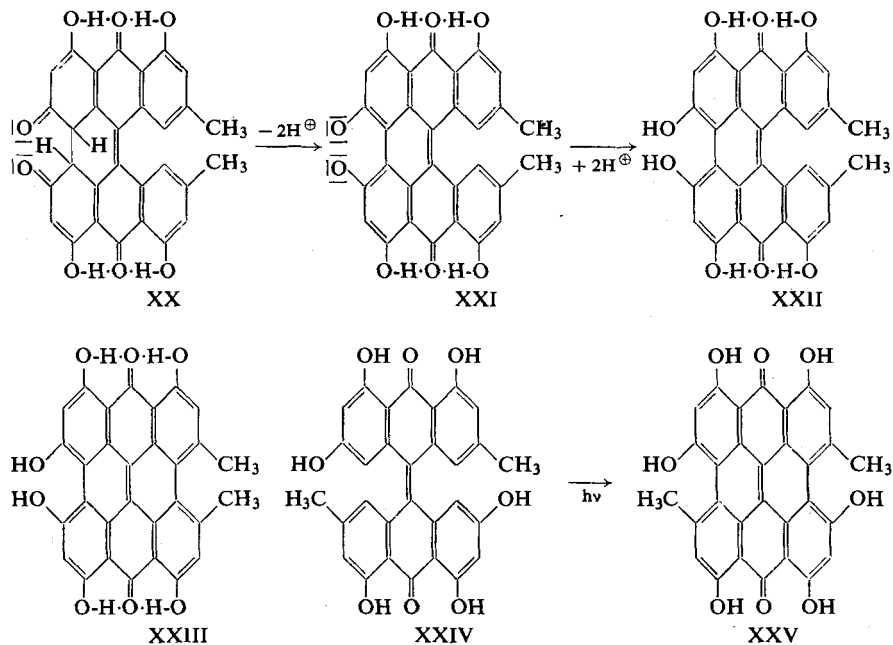
6) Vorläufige Mittel.: H. BROCKMANN und W. SANNE, *Naturwissenschaften* **40**, 509 [1953].

7) A. STOLL, B. BECKER und A. HELFENSTEIN, *Helv. chim. Acta* **33**, 313 [1950].

Nach diesem Mißerfolg hat R. NEEFF⁸⁾ Emodin-anthron-(9) (XII) in Pyridin, dem zur Enolisierung von XII 6 % Piperidin zugesetzt waren, mit Luft oxydiert. Dabei



⁸⁾ Dissertat. Univ. Göttingen 1951.



entstand ein Produkt, aus dessen purpurrotem, belichtetem Methanolextrakt durch chromatographische Adsorption in winziger Menge eine Fraktion mit dem Absorptionsspektrum des Hypericins abtrennbar war.

An diese Vorversuche anknüpfend, haben wir uns zunächst bemüht, die Fraktion mit dem Hypericin-Spektrum in einer für Kristallisationsversuche ausreichenden Menge zu gewinnen; wobei uns zugute kam, daß Emodin-anthron-(9) dank einer kürzlich beschriebenen Verbesserung der Emodin-Synthese²⁾ leichter zugänglich geworden ist. Da die Verknüpfung zweier Molekeln Emodin-anthranol-(9) um so eher eintreten wird, je größer dessen Konzentration ist, haben wir in Reihenversuchen den Emodin-anthron-Gehalt der Reaktionslösung (bei NEEFF 0.7%⁸⁾) so weit wie möglich heraufgesetzt und ferner Zeit sowie Temperatur der Sauerstoffeinwirkung variiert. Als dabei unter Lichtabschluß durch eine gesättigte, zunächst viel Bodenkörper enthaltende Lösung von XII in Pyridin/Piperidin (10:1) bei 100° 20 Min. Luft geleitet wurde, ließ sich aus der purpurroten Dioxanlösung des Oxydationsproduktes durch chromatographische Adsorption an Gips eine in dunkelvioletten Nadelchen kristallisierende Verbindung abtrennen, die durch Analyse, photochemische Dehydrierung zum Hypericin (XXIII), Überführung in ein rotes, lichtempfindliches Helianthren-Derivat³⁾ und ihre im sichtbaren sowie im UV- und IR-Gebiet aufgenommenen Absorptionskurven als das aus Penicilliolepin synthetisch gewonnene *Proto-hypericin*³⁾ C₃₀H₁₈O₈ (XXII) identifiziert werden konnte. Die Ausbeute betrug etwa 10 % d. Th. Damit ist eine zweite Synthese des Proto-hypericins und eine dritte des Hypericins gefunden und gezeigt, daß sich Hypericin *in vitro* auf dem für seine Biogenese angenommenen Weg⁵⁾ aus Emodin-anthron-(9) (XII) aufbauen läßt.

Im Gegensatz zur Sennidin-Synthese, bei der Sauerstoff in schwach alkalischer Lösung⁷⁾ auf Rhein-anthron-(9) (IV a) einwirkt und die Dehydrierung auf der Dianthron-Stufe (VIIa) stehenbleibt, geht bei unserer Proto-hypericin-Synthese die Dehydrierung nicht nur über XIV, sondern auch über die Dehydro-dianthron-Stufe XVII hinaus und verknüpft zusätzlich C-5 und C-5'. Für dieses unterschiedliche Verhalten gibt es folgende Erklärung: Die Phenoloxydation mit Sauerstoff verläuft zweifellos über Phenolat-Anionen. Beim Sennidin (VII a) reicht die sehr geringe Alkalität der Reaktionslösung nicht aus, es in das zugehörige Dianthranol-Derivat und dessen Anionen überzuführen. Und ebensowenig reicht sie aus, die wegen ihrer Chelatisierung sehr schwach sauren α -Hydroxygruppen zu Anionen zu machen. Infolgedessen wird Sennidin *nicht* weiteroxydiert.

Bei unseren Versuchen dagegen enolisiert sich ein zunächst entstehendes Dianthron-Derivat (XIV) durch das Piperidin der Reaktionslösung zweifellos zum entsprechenden Dianthranol-Derivat, dessen Anionen dann durch den Sauerstoff zum Dehydro-dianthron-Derivat (XVII) oxydiert werden.

Die vier dank ihrer Chelatisierung sehr schwach sauren α -Hydroxygruppen in XVII werden durch das Piperidin wahrscheinlich kaum anionisiert und sind daher gegen oxydierende Wirkung des Sauerstoffes geschützt, nicht dagegen die beiden zur Verknüpfungsstelle *ortho*-ständigen Hydroxygruppen an C-6 und C-6'. Sie bilden als normale phenolische Hydroxygruppen mit Piperidin sicher Anionen XVIII, die mit Sauerstoff über das Radikal (XIXa \leftrightarrow XIXb) und das Zwischenprodukt XX zum Anion XXI des Proto-hypericins (XXII) oxydiert werden. Daß an C-5, C-5' (im Gegensatz zu C-4, C-4') Ringschluß eintritt, ist somit verständlich.

Die Feststellung, daß durch Sauerstoff eine oxydative Verknüpfung zweier Emodin-anthron-(9)-Reste an C-5 eintreten kann, wirft die Frage auf, in welchem Stadium unserer Proto-hypericin-Synthese sich diese Verknüpfung abspielt. Dafür gibt es im obigen Formelschema XIV \rightarrow XVII \rightarrow XXII zwei Möglichkeiten: 1. *Nach* der Reaktion XIV–XVII, im Dehydro-dianthron-Derivat XVII. 2. *Vor* der Reaktion XIV–XVII, bereits beim Dianthron-Derivat XIV. Im ersten Fall wäre die Reaktion dadurch begünstigt, daß die beiden Verknüpfungsstellen sich räumlich sehr nahe sind. Im zweiten Fall, in dem sich die Reaktion an den gegeneinander drehbaren Ringsystemen von XIV abspielt, würden die Ringsysteme räumlich festgelegt, bevor es zur Ausbildung der chinoiden Gruppierung kommt. Infolgedessen ist, verglichen mit dem ersten Reaktionsweg, die Zahl der möglichen Reaktionsprodukte kleiner. Denn bei Reaktionsweg I könnte sich bei der Dehydrierung des um die C-10, C-10'-Achse drehbaren XIV neben XVII auch das stereoisomere „*trans*“-Chinon (XXIV) bilden, das bei photochemischer Dehydrierung „*Iso*-hypericin“ (XXV) liefern müßte.

Schließlich könnte unser Proto-hypericin auch noch auf einem dritten Weg entstanden sein, nämlich dann, wenn die oxydative Verknüpfung der beiden Anthranolmolekeln nicht an C-10, C-10', sondern an C-5, C-5' beginnt. In diesem Fall würde sich zunächst die Enolform XVI des Penicillipsins (XV) bilden, womit der Reaktionsweg in den der kürzlich beschriebenen Proto-hypericin-Synthese³⁾ aus Penicillipsin einmündet. Auf welchem dieser drei Wege sich unter unseren Versuchsbedingungen Proto-hypericin aus Emodin-anthron bildet, bleibt zunächst offen. Vielleicht werden alle drei beschriftet.

Dem FONDS DER CHEMIE danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Proto-hypericin aus Emodin-anthron-(9): Durch eine auf 100° erwärmte Suspension von 500 mg *Emodin-anthron-(9)* in 2 ccm Pyridin und 0.2 ccm Piperidin leitete man 20 Min. einen schwachen Luftstrom, goß die tiefviolette Reaktionslösung in 100 ccm 0.2*n* HCl und trocknete den abzentrifugierten, mit Wasser gewaschenen Niederschlag i. Vak.

Extraktion dieses Rohproduktes mit heißem Dioxan unter Stickstoff gab eine rote Lösung, die nach Erkalten durch eine Säule aus Calciumsulfat filtriert wurde. Beim Nachwaschen mit Dioxan bildeten sich (von oben nach unten) folgende Zonen: 1. schmal, schmutzig grün, 2. schmal, violett, 3. breit, violett, 4. breit, grün fluoreszierend mit schmalem, gelbem, unterem Rand. Nach Durchwaschen der 4. Zone zerlegte man die Säule und eluierte die 3. Zone mit Methanol. Aus dem weitgehend eingegengten Eluat fiel beim Verdünnen mit angesäuertem Wasser ein dunkelvioletter Niederschlag, den man trocknete und in 2 ccm Dioxan löste. Als in diese Lösung isotherm Methanol hineindestillierte, fiel ein dunkelvioletter, kristalliner Niederschlag aus (28 mg). Einengen der Mutterlauge lieferte eine weitere, amorphe Fraktion (15 mg). Die violette, kristallisierte Verbindung stimmte in ihren Eigenschaften, insbesondere im IR-Spektrum, mit dem aus Penicillioptin gewonnenen *Proto-hypericin*³⁾ überein. Durch Belichten ihrer Acetonlösung verwandelte sie sich in Hypericin.

$C_{30}H_{18}O_8$ (506.4) Ber. C 71.14 H 3.48 Gef. *) C 70.78 H 3.84

*) Getrocknet i. Hochvak. bei 200°.

JOSEF NICKL

Alkylierungen mit Isoprendibromid

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 27. November 1957)

Isoprendibromid reagiert mit den Natriumsalzen von Malonester und von Cyanessigestern unter überwiegender Bildung von 2-Isopropenyl-cyclopropan-Derivaten (I d und I e). Mit enolisierbaren cyclischen β -Diketosystemen dagegen entstehen 2-Isopropenyl-dihydrofuran-Derivate (XI und XVII). Darstellung und Eigenschaften dieser Verbindungen werden beschrieben.

Nach Beobachtungen von R. P. LINSTAD und Mitarbb.¹⁾ entsteht bei der Kondensation von *trans*-1.4-Dibrom-buten-(2) (1 Mol.) mit Natrium-malonester (2 Moll.) das normale Reaktionsprodukt, der Hexen-(3)-tetracarbonsäure-(1.1.6.6)-ester, nur in untergeordnetem Maße. Das Hauptprodukt der Reaktion (Ausb. 30%) ist vielmehr der 2-Vinyl-cyclopropan-dicarbonensäure-(1.1)-ester (Ia). Bei der katalytischen Hydrierung von Ia unter Normalbedingungen findet eine *C,C*-Hydrogenolyse des Cyclopropanringes unter Bildung von *n*-Butylmalonester statt. Mit den Natriumsalzen von Cyanessigestern und Acetessigestern wurden die entsprechend substituierten Cyclopropananderivate Ib und Ic dargestellt. Für den Reaktionsverlauf schlugen die Autoren

¹⁾ R. W. KIERSTEAD, R. P. LINSTAD und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3610; **1953**, 1799.