

ZUR ISOLIERUNG UND KONSTITUTION DES PSEUDOHYPERICINS

Hans Brockmann, Udo Franssen, Dietrich Spitzner und Hermann Augustiniak

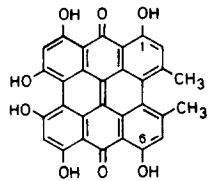
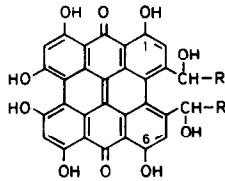
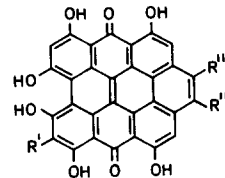
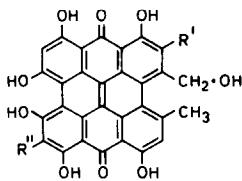
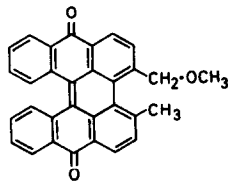
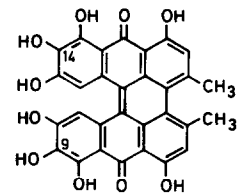
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 25 March 1974; received in UK for publication 29 April 1974)

Pseudohypericin ^{1, 2)} – in der Gattung Hypericum als roter, photodynamisch wirksamer Farbstoff weiter verbreitet als das in manchen Arten neben ihm vorkommende Hypericin (1a) ³⁾ – hat das gleiche, charakteristische Elektronenspektrum wie 1a, jedoch 3, 4-Substituenten, die in konz. Schwefelsäure beim Belichten schnell, [im Dunkeln langsam] zu einem Benzoring cyclisieren und Pseudohypericin dadurch in ein Hydroxy-derivat des meso-Anthrodianthrons (3d) verwandeln; Befunde, die zusammen mit der Essigsäureausbeute (4.2 mol) der Kuhn-Roth-Oxidation zum Formelvorschlag 2a führten ²⁾ und für das Belichtungsprodukt zu 3a. Daß Pseudohypericin mit Jodwasserstoffsäure ein rotes Reduktionsprodukt lieferte, aus dessen Benzoylierungsprodukt sich Hypericinhexabenzooat (1b) abtrennen ließ, wurde ebenso wie die für 2 $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppen relativ niedrige Essigsäureausbeute der Kuhn-Roth-Oxidation auf einen 2b-Gehalt des eingesetzten Pseudohypericins zurückgeführt ²⁾.

Die Auftrennung des aus H. perforatum isolierten Hypericin/Pseudohypericingemisches (früher im Papierpack, Phosphatpuffer pH 8.2/Formamid/Butylacetat ²⁾) gelang bequemer und für das in alkalischem Medium luftempfindliche Pseudohypericin schonender an der Cellulosesäule (Dimethylformamid/Wasser/Butylacetat, (1:1:2) ^{4, 5)} [Rohfarbstoff (700 mg) in 30 ml Pyridin gelöst, dieses i. Vak. verdampft. Lösung des Rückstandes in 120 ml Unterphase verteilt auf 9 Säulen (3.4x60 cm, Cellulose mit Unterphase eingeschlämmt), in die vorher je 30 ml Oberphase eingesickert waren ⁶⁾]. Bei Entwicklung mit Oberphase unter Druck fand man in den nach 4 h ausgebildeten, von unten nach oben bezifferten Zonen: 1. Protohypericin ⁷⁾, 2. Hypericin, 3. Protopseudohypericin ⁷⁾, 4. Pseudohypericin.

Viel schonender als aus Formamid ²⁾ ließ sich Pseudohypericin aus Pyridin/Cyclohexan als Pyridiniumsalz (1 mol C₆H₅N) umkristallisieren. Entfernung des Pyridins wie beim analog dargestellten 1a-Salz (180°C, Hochvak.) verbot sich, weil Pseudohypericin oberhalb 150° verändert wird. Analysiert wurde daher das aus Pyridin/Cyclohexan erhaltene Pseudohypericin-Kristallisat (getrocknet 10 h i. Hochvak. bei 100°C). Die anhand des N-Gehaltes auf pyridinfreies Pseudohypericin bezogenen Analysenzahlen (Gef. C 68.10 H 3.57) stimmten innerhalb der Fehlergrenze mit denen der früheren, aus Formamid umkristallisierten Präparate ²⁾ überein.

1ab : C₆H₅CO₂ statt OHc : CH₃O statt OH2a : R = CH₃b : R = H OHc : C₂H₅ statt CH-Rd : CH₃O statt OH in 2c3a : R' = H, R'' = CH₃b : R', R'' = Hc : R' = OH, R'' = Hd : OH, R', R'' = H4a : R', R'' = Hb : R' = H, R'' = OHc : R' = OH, R'' = Hd : R', R'' = H; OH statt H an C-556

Reduktion des Pseudohypericins mit Phenol/48 proz. Jodwasserstoffsäure (50 : 3, 4 h, 160°C) lieferte zu 70% kristallisiertes Hypericin (1a), identifiziert durch: 1. Kristallisiertes, gelbes Benzoat mit gleichem IR-Spektrum (KBr) und gleichem Schmp. 303-304°C wie authent-

tisches 1a-Hexabenzoat und ein 1:1-Gemisch mit diesem. 2. Überführung (Dimethylsulfat/KOH, 9 min, 20°C) in kristallisierten, roten Methyläther; identifiziert mit in gleicher Ausbeute aus 1a dargestelltem Hypericinhexamethyläther (1c) sowie synthetischem 1c ⁸⁾ durch: C, H, CH₃O-Gehalt, Elektronenspektrum (CHCl₃), IR-Spektrum (KBr), ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃), R_F-Werte [Ringpapierchromatogramm: a) Dimethylformamid/Wasser/Butylacetat (1 : 1 : 2); b) Aceton/Wasser/Äthylacetat (6 : 2 : 1), acetyliertes Papier (Schleicher & Schüll)]. Damit war die Pseudohypericinformel 2a widerlegt ⁵⁾.

Das noch nicht beschriebene 1, 6, 8, 10, 11, 13-Hexamethoxy-3, 4-diäthyl-meso-naphthodianthron (2d) ⁵⁾ hat im System a und b einen größeren R_F-Wert als 1c. Auch ein geringer 2c-Gehalt des rohen Pseudohypericin-HJ-produktes hätte sich daher im Papierchromatogramm seines Methylierungsproduktes bemerkbar gemacht. Da dies nicht der Fall war, enthielt das eingesetzte Pseudohypericinpräparat kein 2a.

Aus seiner Reduktion zu 1a folgt : Pseudohypericin hat eine C₃₀-Summenformel, nur eine C-CH₃-Gruppe ⁹⁾ und – dieser in 3- bzw. 4-Stellung benachbart – einen zu Methyl reduzierbaren Substituenten. Die C, H-Werte des Pseudohypericins liegen zwischen den für C₃₀H₁₆O₉ und C₃₀H₁₆O₁₀ berechneten. Dagegen passen die Benzoylwerte des gelben, kristallisierten Benzoates (Schmp. 203°C) ebenso wie dessen C, H-Werte gut auf ein Heptabenzoat von C₃₀H₁₆O₉. Gilt diese Formel, so unterscheidet sich Pseudohypericin von 1a allein durch den Mehrgehalt eines acylierbaren Hydroxyls, das nur dem zur Methylgruppe reduzierbaren Substituenten und damit einer Hydroxymethylgruppe angehören kann; in Übereinstimmung mit der Deckungsgleichheit der Absorptionskurven von Pseudohypericin und 1a. Pseudohypericin hätte dann die Konstitution 4a und sein Belichtungsprodukt die Struktur 3b. Die im Vergleich zum stabilen 1a auffallende Luftempfindlichkeit des Pseudohypericins in 2n NaOH müßte nach 4a auf einem noch ungeklärten Effekt der Hydroxymethylgruppe beruhen.

Daß 3, 4-Substituenten wie in 4a beim Belichten in konz. Schwefelsäure zum Benzoring cyclisieren, wurde zuerst durch Synthese des 3-Methoxymethyl-4-methyl-helianthrons (5)

und dessen photochemische Cyclisierung zum meso-Anthrodianthron (3d) bewiesen ⁶⁾.

Hätte Pseudohypericin dagegen die Summenformel $C_{30}H_{16}O_{10}$, so müßte es ein phenolisches Hydroxyl mehr enthalten als 4a, ohne daß sich dadurch die Absorptionskurve von der 1a-Kurve unterscheidet. Läge dieser unwahrscheinliche Fall vor, so wäre eine Pyrogallolgruppierung wie in 4b auszuschließen: 1. weil das noch nicht beschriebene 1, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15-Octahydroxy-3, 4-dimethyl-helianthron (6) ¹⁰⁾ in methanolischem Alkalihydroxid viel luftempfindlicher ist als Pseudohypericin, 2. weil das Pseudohypericin-Belichtungsprodukt – Formel 4b entsprechend nach 3c zu formulieren – in alkalischem Medium luftbeständig ist. Möglich blieb dann noch Stellung des Hydroxyls wie in 4c oder 4d; dem Elektronenspektrum nach sehr unwahrscheinlich, zunächst aber nicht ohne weiteres auszuschließen. Über die endgültige Sicherung der Pseudohypericinformel 4a durch das Massen- und ¹H-NMR-Spektrum des Pseudohypericin-heptaacetates berichtet die folgende Mitteilung.

REFERENCES

1. H. Brockmann und W. Sanne, Naturwissenschaften, 40, 461 (1953).
2. H. Brockmann und G. Pampus, Naturwissenschaften, 41, 86 (1954).
3. H. Brockmann und W. Sanne, Chem. Ber. 90, 2480 (1957).
4. U. Fransen, Diplomarb. Univ. Göttingen 1958.
5. U. Fransen, Dissertat. Univ. Göttingen 1962.
6. D. Spitzner, Diplomarb. Univ. Göttingen 1965.
7. H. Brockmann und W. Sanne, Naturwissenschaften 40, 509 (1953).
8. H. Brockmann, F. Kluge und H. Muxfeldt, Chem. Ber. 90, 2302 (1957).
9. Die für eine \tilde{C} -CH₃-Gruppe zu hohe Essigsäureausbeute der Kuhn-Roth-Oxidation beruht offenbar darauf, daß bei der Chromatographie ein Teil des Pseudohypericins am benzyliischen Hydroxyl durch Umesterung mit Butylacetat acetyliert wird.
10. H. Brockmann und H. Augustiniak, Unveröffentlicht.