

Über die chromatographische Spaltungsmöglichkeit von Racematen an Stärke

Von Dr. H. KREBS, Dipl.-Chem. J. DIEWALD und Dr. J. A. WAGNER

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

Kürzlich haben wir gezeigt, daß es möglich ist, racemische, oktaederförmig gebaute Neutralkomplexe und Komplexsalze chromatographisch an Stärke zu zerlegen¹). Das in der Zwischenzeit gesammelte Versuchsmaterial gestattet, folgende Regeln abzuleiten:

- 1.) Oktaederförmig gebaute Neutralkomplexe und Komplexsalze sowie organische Racemate lassen sich an Stärke nicht spalten, wenn sie in Wasser oder Gemischen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Aceton) unlöslich sind.
- 2.) Die Trennwirkung ist in wässriger Lösung besser als in wasserhaltigen Lösungsmitteln.
- 3.) Eine notwendige aber nicht hinreichende Bedingung zur Spaltung oktaederförmiger Neutralkomplexe und Komplexsalze ist die Anwesenheit mehrerer polarer Gruppen in der zu trennenden Verbindung, damit die Asymmetrie sich auch über eine Reihe von Verknüpfungsstellen (z. B. Wasserstoff-Brücken zu den Hydroxyl-Gruppen der Stärke) genügend bemerkbar macht.
- 4.) Organische Racemate, deren asymmetrisches C-Atom mit aliphatischen Gruppen verbunden ist, in welchen freie Drehbarkeit herrscht, lassen sich an Stärke nur zerlegen, wenn mehrere (drei) Verknüpfungsstellen vorhanden sind (vgl. Dreipunktsregel von C. E. Dalglish²).
- 5.) Es genügt eine polare Gruppe, wenn das asymmetrische C-Atom direkt mit dieser verbunden ist und außerdem mit großen und starren Resten (z. B. Phenyl-Rest).
- 6.) Aminosäuren lassen sich, auch wenn Bedingung 5 nicht erfüllt ist, immer dann spalten, wenn die Amino-Gruppe benzyliert wird. Manchmal genügt auch Acetylierung oder Formylierung.

Die Regeln werden durch folgende Beispiele belegt:

Zu 3.): spaltbar: vgl.^{1, 3},
nicht spaltbar: $[\text{Co en}_2\text{x}_2]^{n-}$ mit $\text{x}_2 = (\text{NH}_3)_2; (\text{NH}_3)\text{Cl}; (\text{H}_2\text{O})_2; (\text{H}_2\text{O})(\text{OH}); \text{Cl}_2; (\text{SCN})_2; \text{C}_2\text{O}_4; \text{SO}_4; \text{SO}_3; \text{S}_2\text{O}_3$.

Zu 4.): spaltbar: Traubensäure, Apfelsäure, Asparaginsäure.
nicht spaltbar: Alanin, Phenylalanin, Methionin, Isoleucin, Tryptophan.

Zu 5.): spaltbar: Phenylchloressigsäure, Mandelsäuremethyläther, Mandelsäuremethylester, ferner Mandelsäure, C-Phenylglycin, Sympatol, Adrenalin.

Zu 6.): spaltbar: Benzoylalanin, Benzoylisoleucin, Acetylphenylalanin, Formylphenylalanin.
nicht spaltbar: Acetylalanin.

Bei einmaligem Durchlauf durch eine Stärkesäule betrug die bisher maximal erreichte Aktivierung in einer Fraktion 65 % (bei der Mandelsäure). Fraktionen mit 30 proz. Aktivierung traten häufig auf.

Eingeg. am 17. Oktober 1955 [Z 257]

Umsetzung von Glyoxal-phenylosazonen mit Diazoniumsalzen

Über Formazyl-Verbindungen VII⁴:

Von Doz. Dr. W. RIED, Dipl.-Chem. K. SOMMER⁵) und H. DICKHAUSER

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main

Aldehyd-phenylhydrazone kuppeln mit Diazoniumsalzen zu Formazanen⁶); Aldoxime kuppeln nicht. ω -Phenyl-hydrazone von α -Ketoaldehyden kuppeln glatt zu C-Acyl-formazanen⁷), die entspr. ω -Oxime setzen sich mit Diazoniumsalzen unter Stickstoff-Abspaltung zu Monoximen von α, β -Diketonen um⁸). Im Rahmen unserer Arbeiten über neue Formazane haben wir auch Phenylhydrazone von substituierten Glyoxalen unter den für die Formazan-Bildung üblichen Bedingungen mit Diazoniumsalzen zur Reaktion gebracht. Unter heftiger N_2 -Entwicklung tritt dabei Kupplung

¹⁾ H. Krebs u. R. Rasche, Z. anorgan. allg. Chem. 276, 236 [1954].
²⁾ C. E. Dalglish, J. chem. Soc. [London] 1952, 3940.

³⁾ H. Krebs, R. Rasche, A. J. Wagner u. J. Diewald, diese Ztschr. 66, 329 [1954].

⁴⁾ VI. Mitteil.: W. Ried u. H. Hillenbrand, Liebigs Ann. Chem. 590, 128 [1954].

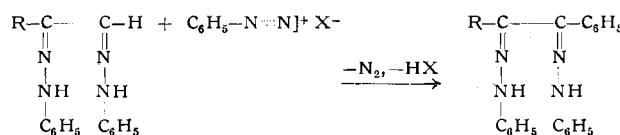
⁵⁾ Teil d. Dissertation K. Sommer, Frankfurt/M. 1956.

⁶⁾ H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3175 [1892]; E. Bamberg u. E. Wheelright, ebenda 25, 3201 [1892]; s. a. W. Ried, diese Ztschr. 64, 391 [1952].

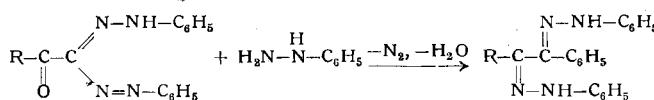
⁷⁾ E. Bamberg u. H. Witter, J. prakt. Chem. (2) 65, 139 [1902].

⁸⁾ W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 737 [1907].

ein und als Reaktionsprodukte werden in vorzüglicher Ausbeute und Reinheit die Phenylhydrazone von α, β -Diketonen erhalten. Es tritt also bei der Umsetzung Austausch des Aldehyd-Wasserstoffs gegen den Acyl-Rest ein.



Behandelt man C-Acylformazane mit Phenyl-hydrazin-Lösung in kalter, eissigsaurer Lösung, so tritt ebenfalls Stickstoff-Entwicklung ein und es resultiert das Osazon eines α, β -Diketons, das mit dem auf umgekehrtem Weg gewonnenen identisch ist.



Die Reaktion ist von Bedeutung für die Konstitutionsbeurteilung von Mischosazonen der Zucker, die vor allem von G. Henzecke⁹) untersucht werden. Befindet sich z.B. die Phenyl-hydrazin-Gruppierung am C-Atom 1 im Zucker, so tritt unter Stickstoff-Verlust Kupplung zum Osazon eines Zucker-1,2-Diketons ein, steht am C-Atom 1 aber die Methyl-phenylhydrazin-Gruppierung, so findet keine Kupplung statt. Daraus ergibt sich ohne weiteres die Konstitution der Mischosazone.

Auch mit aliphatischen Diazo-Verbindungen haben wir eine Reihe von Umsetzungen ausgeführt, über die wir demnächst ausführlich berichten werden.

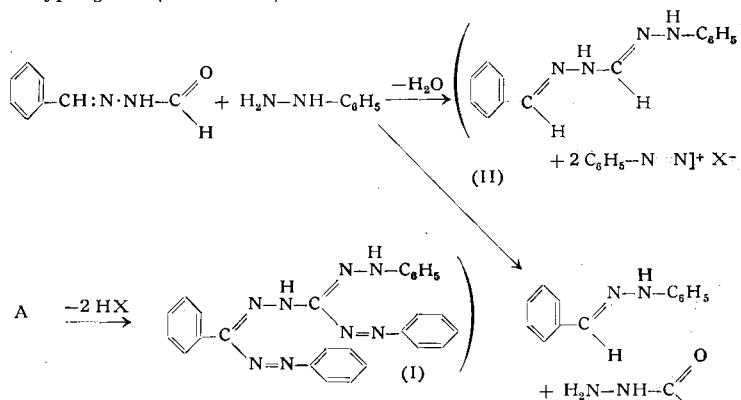
Eingeg. am 14. Oktober 1955 [Z 254]

Austausch der Formylhydrazon-Gruppe gegen den Phenylhydrazin-Rest in Aldehyd- und Keton-formyl-hydrazenen Über Formazyl-Verbindungen VIII

Von Doz. Dr. W. RIED und W. HENSEL¹⁰)

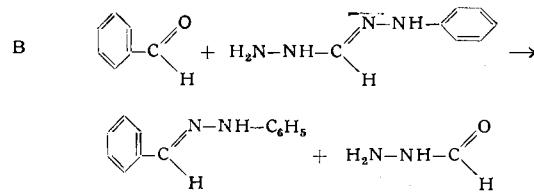
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main

In der Absicht, einen neuen Diformazan-Typ (I) zu verwirklichen, haben wir Benzaldehyd-formylhydrazone mit Phenylhydrazin unter verschiedenen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Das erwartete Phenylhydrazon des Benzal-formylhydrazons sollte bei der Kupplung mit Diazoniumsalzen den neuen Diformazan-Typ ergeben (Reaktion A).



Wir stellten jedoch fest, daß in allen Fällen der Formyl-hydrazone Rest gegen den Phenylhydrazin-Rest ausgetauscht wird (II).

Auch der umgekehrte Weg, Umsetzung des Hydrazino-formyl-phenyl-hydratons mit Benzaldehyd zeigte dieses Ergebnis (Reaktion B).



⁹⁾ G. Henzecke u. M. Bautze, ebenda 88, 62 [1955].

¹⁰⁾ Teil d. Dipl.-Arbeit W. Hensel, Frankfurt/M. 1956.

Wir dehnten unsere Versuche auf weitere Aldehyd-formylhydrazone und auch auf Keton-formylhydrazone aus und stellten fest, daß der glatte Austausch des Formyl-hydrazen-Resten gegen den Phenylhydrazin-Rest eine allgemein gültige Reaktion darstellt. In analoger Weise wird auch der Formyl-hydrazen-Rest gegen den 2,4-Dinitrophenyl-hydrazen-Rest ausgetauscht.

Eingeg. am 14. Oktober 1955 [Z 255]

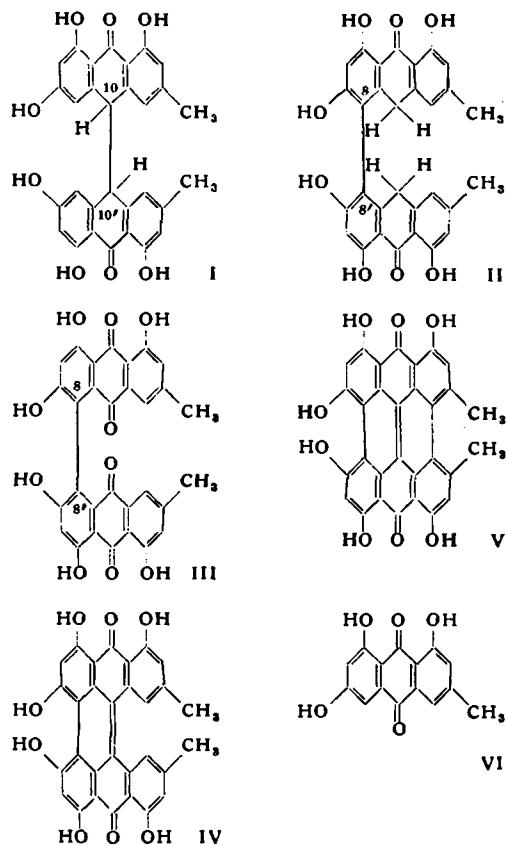
Die Konstitution des Penicilliopsins

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. EGGERS
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Aus dem Belichtungsprodukt des „Oxypenicilliopsins“¹⁾ ließ sich in sehr kleiner Menge eine amorphe Fraktion abtrennen, die spektroskopisch und durch ihre Farbreaktionen als Hypericin V identifiziert wurde²⁾. Damit schien für die Muttersubstanz des „Oxypenicilliopsins“ das von Oxford und Raistrick¹⁾ aus *Penicilliopsis clavariaeformis* isolierte Penicilliopsin die Konstitution I gesichert.

Nach Formel I müßte der von uns mit Diazomethan erhaltene Dimethyläther des Penicilliopsins mit dem aus Chrysarobin gewonnenen „Dehydro-emodinantranol-monomethyläther“³⁾ identisch sein und sich wie dieser durch Zinkstaub-Eisessig zu Emodinantranol-monomethyläther und durch Oxydation zu Emodin-monomethyläther abbauen lassen. Beides trifft, wie wir fanden, nicht zu. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu Formel I, wird aber verständlich, wenn man annimmt, daß im Penicilliopsin die beiden Anthron-Systeme statt in 10,10'- in 1,1'- oder 8,8'-Stellung (II) miteinander verknüpft sind. Von diesen beiden Möglichkeiten ließ sich die 1,1'-Verknüpfung ausschließen. Denn das aus 4,5,7,4',5',7'-Hexaoxy-2,2'-dimethyl-dianthrachinonyl-(1,1')⁴⁾ durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid dargestellte Di-emodinantronyl-(1,1') ist dem Penicilliopsin zwar sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch.

Somit blieb nur Formel II übrig, der entsprechend sich Penicilliopsin zum Dianthrachinonyl-(8,8')-Derivat III oxydieren lassen muß. Um dies zu prüfen, wurde das aus Penicilliopsin mit Acetanhydrid-Natriumacetat hergestellte, kristallisierte Octaacetyl-penicilliopsin (Acetat der Enolform des Penicilliopsins) in Eisessig bei 50 °C mit Chromtrioxyd oxydiert. Dabei faßten wir



¹⁾ A. E. Oxford u. H. Raistrick, Biochemic. J. 34, 790 [1940].
²⁾ H. Brockmann u. R. Neeff, Naturwissenschaften 38, 47 [1951].
³⁾ R. Eder u. F. Hauser, Arch. Pharm. 263, 436 [1925].
⁴⁾ H. Brockmann u. F. Kluge, Naturwissenschaften 38, 141 [1951]; H. Brockmann u. H. Muxfeldt, ebenda 40, 411 [1953].

in guter Ausbeute ein gelbes, kristallisiertes Acetat $C_{30}H_{18}O_{10}$ -(CH₃CO)₆, das durch Verseifung in eine rote, kristallisierte Verbindung $C_{30}H_{18}O_{10}$ (Zers. oberhalb 320 °C) überging. Sie gab mit Acetanhydrid-Natriumacetat ein gelbes, kristallisiertes Hexaacetat $C_{30}H_{12}O_{10}$ -(CH₃CO)₆ vom Fp 248–249 °C und lieferte bei Reduktion mit Natriumdithionit in alkalischer Lösung (nicht dagegen mit Zinkstaub-Eisessig) Emodin (VI). Daher muß dem Oxydationsprodukt Formel III zugeteilt werden, und für Penicilliopsin selbst ergibt sich daraus Konstitution II.

Die in schwach alkalischen, wässrigen Methanol mit Luftsauerstoff ausführbare Oxydation des Penicilliopsins zu Proto-hypericin⁵⁾ läuft zweifellos über die Di-enolform von II und kann in Parallelen gesetzt werden zu der in alkalischer Milieus durch Luftsauerstoff leicht eintretenden oxydativen Verknüpfung von zwei Molekülen Anthranol zum Dianthrone bzw. Dehydro-dianthrone.

Das durch Oxydation von Penicilliopsin erhaltenen Di-emodinyl-(8,8') (III) ist dem aus *Penicillium islandicum* isolierten Skyrin⁶⁾ sehr ähnlich, in dem gleichfalls zwei Moleküle Emodin miteinander verknüpft sind (Verknüpfungsstellen nicht bekannt). Da das Hexa-acetat von III bei 248–249 °C, das des Skyrins aber bei 295–296 °C schmilzt, kann III nicht mit Skyrin identisch sein. Ebenso scheidet für Skyrin eine C₁–C_{1'}-Verknüpfung aus; denn die dieser Formel entsprechende Verbindung ist synthetisch hergestellt⁶⁾ und löst sich in konz. Schwefelsäure mit beständiger roter Farbe, während die rote Schwefelsäure-Lösung des Skyrins innerhalb kürzester Zeit grün wird.

Eingeg. am 25. Oktober 1955 [Z 262]

Umwandlung von Penicilliopsin in Proto-hypericin und Hypericin

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. EGGERS
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Penicilliopsin⁷⁾ dient in Piperidin-haltigem Pyridin durch Luftsauerstoff zu „Oxypenicilliopsin“⁷⁾ oxydiert. Aus dem Belichtungsprodukt des „Oxypenicilliopsins“ ließ sich in sehr geringer Menge eine amorphe Fraktion abtrennen, die auf Grund ihrer Farbreaktionen und ihres spektroskopischen Verhaltens als Hypericin angesprochen wurde⁸⁾. Versuche, diese Fraktion in größerer Menge zu gewinnen, haben gezeigt, daß es vorteilhafter ist, Penicilliopsin in schwach alkalischen, wässrigen Methanol mit Luft zu oxydieren. Aus dem so erhaltenen „Oxypenicilliopsin“ konnten wir chromatographisch – in Ausbeuten bis zu 60 % des Ausgangsmaterials – eine violette, kristallisierte Verbindung $C_{30}H_{18}O_8$ abtrennen, die durch ihre Farbreaktionen, ihre Spektren (sichtbares, sowie UV-Gebiet), ihr kristallisiertes, orange-gelbes Hexabenzoat und ihr Verhalten bei der reduzierenden Acetylierung (Bildung eines kristallisierten, roten, lichtempfindlichen Helianthren-Derivates) mit dem aus *Hypericum hirsutum* isolierten Proto-hypericin⁹⁾ identifiziert wurde. Durch Belichten führen wir sie in Hypericin über.

Statt Proto-hypericin zu isolieren und dann durch Belichten in Hypericin umzuwandeln, kann man die Darstellung von Hypericin aus Penicilliopsin auch in einem Arbeitsgang ausführen und das Reaktionsgemisch gleich im Anschluß an die Luftoxydation belichten. Das beim Ansäuern der eingegangenen Lösung ausfallende Roh-Hypericin läßt sich nach Vorextraktion mit Dioxan aus Pyridin umkristallisieren. Man erhält so 50 % des eingesetzten Penicilliopsins in Form von reinem, kristallisierten Hypericin. Diese Partialsynthese des Hypericins zeigt, daß Mikroorganismen auch als Lieferanten von Synthese-Zwischenprodukten von Interesse sein können.

Eingeg. am 25. Oktober 1955 [Z 263]

Partialsynthese des Proto-hypericins und Hypericins aus Emodin-antron-(9)

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. EGGERS
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Die gelbrote Lösung von Emodin-antron-(9) (I) in Piperidin-haltigem Pyridin wird nach mehrtagigem Aufbewahren unter Luftsabschluß violett und liefert beim Ansäuern ein fast schwarzes Produkt, dessen roter Methanol-Extrakt beim Belichten rot fluoreszierend wird. Aus dem Verdampfungsrückstand dieser Lösung konnte durch chromatographische Adsorption aus Tetrahydrofuran an Gips in minimaler Ausbeute eine Fraktion mit dem

⁵⁾ H. Brockmann u. H. Eggers, diese Ztschr. 67, 706 [1955].
⁶⁾ B. H. Howard u. H. Raistrick, Biochemic. J. 55, 56 [1954].
⁷⁾ A. E. Oxford u. H. Raistrick, Biochemic. J. 34, 790 [1940].
⁸⁾ H. Brockmann u. R. Neeff, Naturwissenschaften 38, 47 [1951].
⁹⁾ H. Brockmann u. W. Sanne, ebenda 40, 509 [1953].