

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]

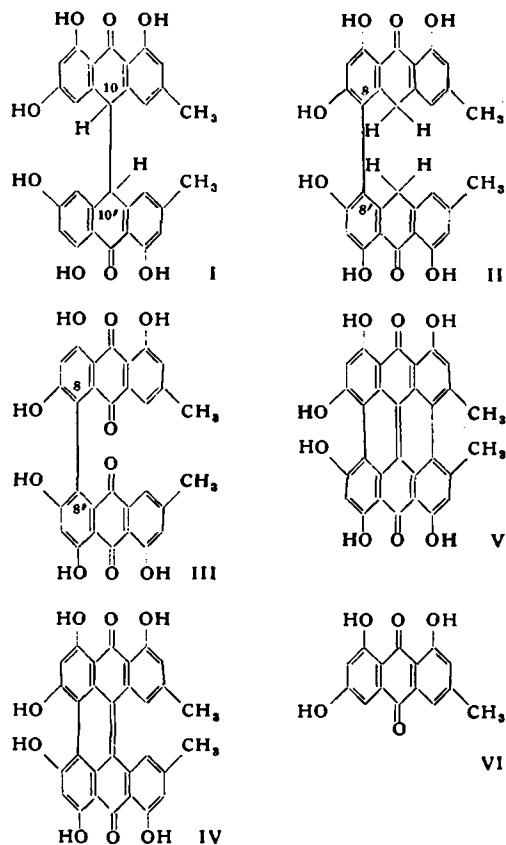
### Die Konstitution des Penicilliopsins

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

Aus dem Belichtungsprodukt des „Oxypenicilliopsins“<sup>1)</sup> ließ sich in sehr kleiner Menge eine amorphe Fraktion abtrennen, die spektroskopisch und durch ihre Farbreaktionen als Hypericin V identifiziert wurde<sup>2)</sup>. Damit schien für die Muttersubstanz des „Oxypenicilliopsins“ das von Oxford und Raistrick<sup>1)</sup> aus *Penicilliosis 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-emodinanthrano-monomethyläther“<sup>3)</sup> identisch sein und sich wie dieser durch Zinkstaub-Eisessig zu Emodinantron-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')<sup>4)</sup> 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



<sup>1)</sup> A. E. Oxford u. H. Raistrick, Biochemic. J. 34, 790 [1940].  
<sup>2)</sup> H. Brockmann u. R. Neeff, Naturwissenschaften 38, 47 [1951].  
<sup>3)</sup> R. Eder u. F. Hauser, Arch. Pharm. 263, 436 [1925].  
<sup>4)</sup> 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  $C_{30}H_{18}O_{10}$  ( $CH_3CO$ )<sub>8</sub>, das durch Verseifung in eine rote, kristallisierte Verbindung  $C_{28}H_{16}O_{10}$  (Zers. oberhalb 320 °C) überging. Sie gab mit Acetanhydrid-Natriumacetat ein gelbes, kristallisiertes Hexaacetat  $C_{36}H_{12}O_{10}$  ( $CH_3CO$ )<sub>8</sub> 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-hypericin<sup>5)</sup> 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 Skyrin<sup>6)</sup> 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 C<sub>1</sub>–C<sub>1'</sub>-Verknüpfung aus; denn die dieser Formel entsprechende Verbindung ist synthetisch hergestellt<sup>7)</sup> 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

Penicilliopsin<sup>7)</sup> wird in Piperidin-haltigem Pyridin durch Luftsauerstoff zu „Oxypenicilliopsin“<sup>7)</sup> oxidiert. 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 wurde<sup>8)</sup>. 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-hypericin<sup>9)</sup> 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 Lufoxidation 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)

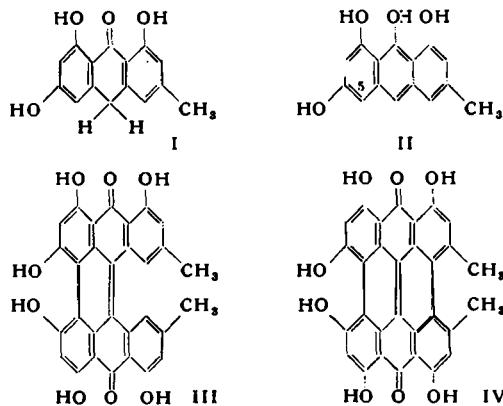
Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. EGGERS  
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

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

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

Absorptionsspektrum des Hypericins abgetrennt werden<sup>1</sup>). Wie im folgenden gezeigt, bildet sich bei dieser Umsetzung des Emodin-antron tatsächlich Hypericin.

Von der Überlegung ausgehend, daß eine oxydative Verknüpfung von zwei Emodin-antron-Molekülen am leichtesten bei hohen Konzentrationen eintreten wird, haben wir durch eine sehr konzentrierte Lösung von I in Pyridin-Piperidin (9:1) bei 100 °C 20 min Luft geleitet. Das Reaktionsprodukt wurde mit ange-säuertem Wasser ausgefällt und nach Trocknen mit Dioxan behandelt. Als die dabei erhaltene rote Lösung unter Nachwaschen mit Dioxan an Gips chromatographiert wurde, bildeten sich neben anderen zwei violette Zonen aus, von denen die obere schmal, die untere breit war. Aus dem Eluat der breiten Zone erhielten wir in einer Ausbeute von 10 % des Ausgangsmaterials eine violette, kristallisierte Verbindung  $C_{30}H_{14}O_8$ , die in ihren Farbreaktionen, im Spektrum des sichtbaren, UV- und UR-Gebietes sowie in ihrem Verhalten bei der reduzierenden Acetylierung (Bildung eines roten, lichtempfindlichen Helianthren-Derivates) vollkommen mit dem aus *Hypericum hirsutum* isolierten Proto-hypericin<sup>2</sup>) übereinstimmt. Wie dieses geht sie beim Belichten ihrer Lösungen in Hypericin (IV) über.



Die Verknüpfung von zwei Molekülen Emodin-antron (I) zum Proto-hypericin (III) verläuft, da das Reaktionsmilieu alkalisch ist, zweifellos über die Enolform II und ist nichts anderes als ein Spezialfall der lange bekannten oxydativen C-C-Verknüpfung von Phenolen. Ob dabei zuerst die beiden meso-C-Atome reagieren oder umgekehrt zunächst Verknüpfung zwischen den C-Atomen 5 eintritt, bleibt offen. Für wahrscheinlicher halten wir die erstgenannte Möglichkeit. Die Partialsynthese des Hypericins (IV) aus I würde dann *in vitro* ebenso verlaufen, wie — einer früher geäußerten Hypothese nach<sup>3, 4)</sup> — in der Pflanze. Das bei diesem Reaktionsverlauf als Nebenprodukt zu erwartende „Iso-proto-hypericin“<sup>4)</sup> steckt offenbar in der oben erwähnten schmalen, violetten Chromatogramm-Zone, deren Inhaltsstoff im sichtbaren Gebiet die gleichen Absorptionsbanden hat wie Proto-hypericin, im UR-Spektrum dagegen eine ausgeprägte OH-Bande<sup>5)</sup> zeigt.

Eingeg. am 25. Oktober 1955 Z 264

## Über Molekельverbindungen des 2,4-Dinitrophenylhydrazins mit aromatischen Stickstoffbasen

Von Dr. W. FRIEDRICH und Prof. Dr. K. BERNHAUER  
Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium der Aschaffenburger Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.

### 1. Teil

Zahlreiche aromatische Stickstoff-haltige Basen bilden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNPH) in Gegenwart verd. Mineralsäuren wie z. B. Schwefelsäure oder Salzsäure kristallisierte, relativ schwer lösliche Molekельverbindungen (bzw. Doppelsalze), die fast stets aus je 1 Mol 2,4-DNPH, 1 Mol aromat. Base und 2 Äquivalenten Mineralsäure zusammengesetzt sind.

Die bisher untersuchten Vertreter dieser neuen Verbindungs-klassen sind, in den entspr. verd. Mineralsäuren gelöst, zumindest größtenteils in ihre Bestandteile dissoziiert. Sie werden durch Wasser hydrolytisch gespalten, sind jedoch in trockener Luft sta-

<sup>1)</sup> R. Neeff, Dissertation, Göttingen 1951.

<sup>2)</sup> H. Brockmann u. W. Sanne, Naturwissenschaften 40, 509 [1953]; W. Sanne, Dissertation, Göttingen 1954.

<sup>3)</sup> H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad, Liebigs Ann. Chem. 553, 29 [1942].

<sup>4)</sup> H. Brockmann, E. H. v. Falkenhausen, R. Neeff, A. Dorlars u. G. Budde, Chem. Ber. 84, 880 [1951].

<sup>5)</sup> Vgl. dazu H. Brockmann u. B. Franck, Naturwissenschaften 42, 54 [1955].

bil. Durch Umkristallisieren aus den verd. Mineralsäuren bzw. aus Alkoholen lassen sie sich leicht in analysenreinem Zustand darstellen.

Eingegangen am 6. September 1955

### 2. Teil

Bei Verwendung von Schwefelsäure ergibt sich: Die einfachste Stickstoffbase, die mit 2,4-DNPH eine Molekельverbindung bildet, ist das Anilin. Durch dessen Substitution wird die Bildungsfreudigkeit (hier praktisch gleichbedeutend mit der Schwerlöslichkeit) der betreffenden Molekельverbindung gesteigert, und zwar in der Reihenfolge Anilin < o- < m- < p-Tolidin. Durch Angleinerung eines weiteren aromatischen Ringes an die Anilin-Molekkel wird die Bildungsfreudigkeit im allgemeinen erhöht, wobei die an den einfachsten Anilin-Abkömmlingen erkannten Regeln auch hier gelten. Zu den vom Anilin ableitbaren mehrkernigen aromatischen Basen, die mit 2,4-DNPH eine Molekельverbindung bilden, gehören u. a. Naphthylamine, Chinoline, Indole, Benzimidazole und Naphthimidazole. Von den geprüften Stickstoffbasen, die sich nicht vom Anilin ableiten lassen, gibt Isochinolin eine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH. Pyridin, Imidazol, Purine, Pyrimidine Benzylamin und aliphatische Amine geben keine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH. Daraus kann die allgemeine Regel abgeleitet werden, daß nur solche Basen eine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH bilden, die zumindest einen Benzolring besitzen und in denen ein Stickstoffatom direkt am Benzolring oder in einem mit dem Benzolring kondensierten heterocyclischen Ring gebunden ist. Eine weitere Bedingung ist, daß das Stickstoffatom nicht durch ein Alkyliert sein darf, denn N-methylierte Basen geben keine Molekельverbindung mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure.

Besonderes Interesse verdienen die in der Benzimidazol-Reihe gewonnenen Ergebnisse, da Benzimidazol-Derivate Bausteine nativer sowie biosynthetischer Vitamine der  $B_{12}$ -Gruppe sind. Es zeigte sich, daß die Regeln für die Verwertbarkeit verschieden substituierter Benzimidazole als „precursors“ bei der Biosynthese von Cobalamin-Analogen<sup>1, 2)</sup> auch für die Bildung von Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure im allgemeinen gelten. So liefern 1-substituierte Benzimidazole keine Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH; sie werden auch biosynthetisch als solche nicht verwertet. 2-Methyl-benzimidazol gibt keine Molekельverbindung und kein biosynthetisches Cobalamin-Analoges. Die 4-Methyl-Verbindung hingegen gibt eine geringe Ausbeute und wird biosynthetisch wahrscheinlich nicht verwertet. 5(6)-substituierte Benzimidazol-Derivate geben sehr gute Ausbeuten an Molekельverbindung und an biosynthetischen Cobalamin-Anologen.

Die bei Verwendung von Salzsäure gewonnenen Ergebnisse weichen in einigen Punkten von den mit Schwefelsäure erhaltenen ab, wie Tabelle 1 zeigt. Besonders auffallend ist das unterschiedliche Verhalten von Basen der Benzimidazol-Reihe, nämlich einerseits das Unvermögen von in 5(6)-Stelle negativ substituierten

Base BIA = Benzimidazol	Säure-Komponente		Biosynthet. verwertbar
	$H_2SO_4$	HCl	
5,6-Dimethyl-BIA .....	+	+	+
5-Methyl-BIA .....	+	+	+
Benzimidazol .....	+	+	+
5-Chlor-6-methyl-BIA ..	+	+	+
5,6-Dichlor-BIA .....	+	-	+
5-Oxy*)-BIA .....	+	-	+
5-Nitro-BIA .....	+	-	+
4-Methyl-BIA .....	±	-	-
4-Oxy-BIA .....	±	-	-
2-Methyl-BIA .....	-	+	-
2-Oxymethyl-BIA .....	-	+	**)
1,5,6-Trimethyl-BIA ..	-	+	-
Anilin .....	+	-	
3,4-Dimethyl-anilin ....	+	+	
Tryptophan .....	+	-	
Tryptamin .....	+	+	
Chinolin .....	+	+	
8-Oxychinolin .....	+	+	
Isochinolin .....	+	+	

\*) Bestand von  $B_{12}$ -Faktor III<sup>3-5</sup>.

\*\*) Hier liegen besondere Verhältnisse vor<sup>2</sup>.

Tabelle 1

Vermögen aromatischer Basen zur Bildung von Molekельverbindungen mit 2,4-DNPH in Abhängigkeit von der Art der Säurekomponente, im Vergleich mit der Verwertbarkeit von Basen der Benzimidazol-Reihe zur Biosynthese von Cobalaminen

<sup>1)</sup> K. Bernhauer u. W. Friedrich, diese Ztschr. 66, 776 [1954].

<sup>2)</sup> H. Dettweg, E. Becher u. K. Bernhauer, in Vorbereitung.

<sup>3)</sup> W. Friedrich u. K. Bernhauer, diese Ztschr. 67, 619 [1955].

<sup>4)</sup> F. M. Robinson, J. M. Müller, J. F. McPherson u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 77, 5192 [1955].

<sup>5)</sup> W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch., im Druck.