

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

Eingeg. am 14. Oktober 1955 [Z 255]

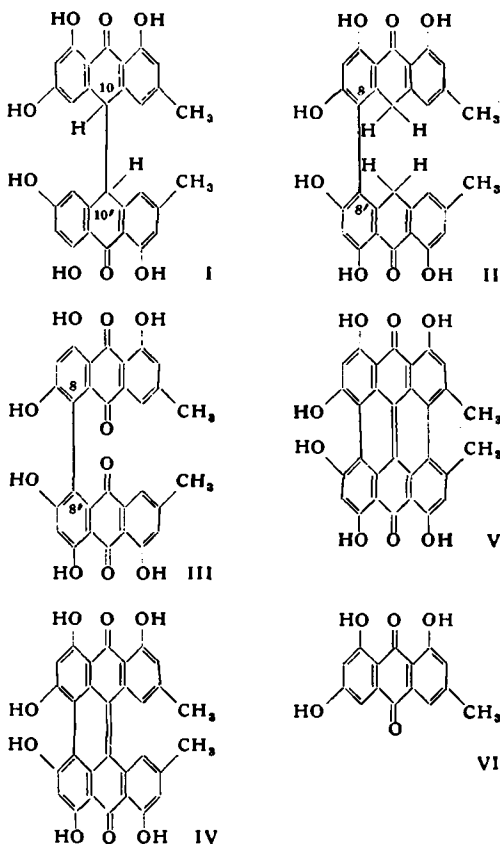
## Die Konstitution des Penicillipsins

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

Aus dem Belichtungsprodukt des „Oxyphenicillipsins“<sup>(1)</sup> ließ sich in sehr kleiner Menge eine amorphe Fraktion abtrennen, die spektroskopisch und durch ihre Farbreaktionen als Hypericin<sup>(2)</sup> identifiziert wurde<sup>(3)</sup>. Damit schien für die Muttersubstanz des „Oxyphenicillipsins“ das von Oxford und Raistrick<sup>(1)</sup> aus *Penicillipsin clavariaeformis* isolierte Penicillipsin die Konstitution I gesichert.

Nach Formel I müßte der von uns mit Diazomethan erhaltene Dimethyläther des Penicillipsins mit dem aus Chrysarobin gewonnenen „Dehydro-emodinanthranol-monomethyläther“<sup>(4)</sup> identisch sein und sich wie dieser durch Zinkstaub-Eisessig zu Emodin-anthron-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 Penicillipsin 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-emodin-anthronyl-(1,1') ist dem Penicillipsin zwar sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch.

Somit blieb nur Formel II übrig, der entsprechend sich Penicillipsin zum Dianthrachinonyl-(8,8')-Derivat III oxydieren lassen muß. Um dies zu prüfen, wurde das aus Penicillipsin mit Acetanhydrid-Natriumacetat hergestellte, kristallisierte Octaacetyl-penicillipsin (Acetat der Enolform des Penicillipsins) 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  $C_{30}H_{12}O_{10}$  ( $CH_3CO$ )<sub>8</sub>, das durch Verseifung in eine rote, kristallisierte Verbindung  $C_{30}H_{12}O_{10}$  (Zers. oberhalb 320 °C) überging. Sie gab mit Acetanhydrid-Natriumacetat ein gelbes, kristallisiertes Hexaacetat  $C_{30}H_{12}O_{10}$  ( $CH_3CO$ )<sub>6</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 zuerteilt werden, und für Penicillipsin selbst ergibt sich daraus Konstitution II.

Die in schwach alkalischem, wäßrigen Methanol mit Luftsauerstoff ausführbare Oxydation des Penicillipsins zu Proto-hypericin<sup>(5)</sup> läuft zweifellos über die Di-enolform von II und kann in Parallele gesetzt werden zu der in alkalischem Milieu durch Luftsauerstoff leicht eintretenden oxydativen Verknüpfung von zwei Molekeln Anthranol zum Dianthron bzw. Dehydro-dianthron.

Das durch Oxydation von Penicillipsin erhaltene Di-emodinyl-(8,8') (III) ist dem aus *Penicillium islandicum* isolierten Skyrin<sup>(6)</sup> sehr ähnlich, in dem gleichfalls zwei Molekeln Emodin miteinander verknüpft sind (Verknüpfungsstellen nicht bekannt). Da das Hexaacetat 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 Penicillipsin in Proto-hypericin und Hypericin

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

Penicillipsin<sup>(7)</sup> dwir in Piperidin-haltigem Pyridin durch Luftsauerstoff zu „Oxyphenicillipsin“<sup>(7)</sup> oxydiert. Aus dem Belichtungsprodukt des „Oxyphenicillipsins“ 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, Penicillipsin in schwach alkalischem, wäßrigem Methanol mit Luft zu oxydieren. Aus dem so erhaltenen „Oxyphenicillipsin“ konnten wir chromatographisch – in Ausbeuten bis zu 60 % des Ausgangsmaterials – eine violette, kristallisierte Verbindung  $C_{30}H_{12}O_8$  abtrennen, die durch ihre Farbreaktionen, ihre Spektren (sichtbares, sowie UV-Gebiet), ihr kristallisiertes, orange-gelbes Hexabenzooat 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 führten wir sie in Hypericin über.

Statt Proto-hypericin zu isolieren und dann durch Belichten in Hypericin umzuwandeln, kann man die Darstellung von Hypericin aus Penicillipsin auch in einem Arbeitsgang ausführen und das Reaktionsgemisch gleich im Anschluß an die Luftsauerstoffoxydation belichten. Das beim Ansäuern der eingeeengten Lösung ausfallende Roh-Hypericin läßt sich nach Vorextraktion mit Dioxan aus Pyridin umkristallisieren. Man erhält so 50 % des eingesetzten Penicillipsins in Form von reinem, kristallisiertem 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-anthron-(9)

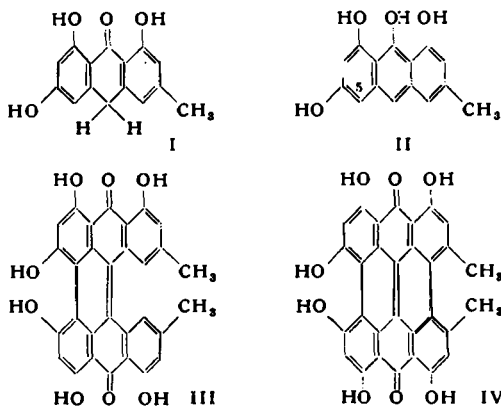
Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. EGGERS  
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Die gelbrote Lösung von Emodin-anthron-(9) (I) in Piperidin-haltigem Pyridin wird nach mehrtägigem Aufbewahren unter Luftabschluß 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.* **56**, 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. Sarnne, *ebenda* **40**, 509 [1953].

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

Von der Überlegung ausgehend, daß eine oxydative Verknüpfung von zwei Emodin-anthron-Molekeln 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 angesäuertem 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  $C_{30}H_{18}O_8$ , die in ihren Farbreaktionen, im Spektrum des sichtbaren, UV- und UR-Gebietes sowie in ihrem Verhalten bei der reduzierenden Acetylierung (Bildung eines roten, lichtempfindlichen Helianthron-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 Molekeln Emodin-anthron (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 Molekelverbindungen 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 Molekelverbindungen (bzw. Doppelsalze), die fast stets aus je 1 Mol 2,4-DNPH, 1 Mol arom. Base und 2 Äquivalenten Mineralsäure zusammengesetzt sind.

Die bisher untersuchten Vertreter dieser neuen Verbindungsklassen 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-

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 ergab sich: Die einfachste Stickstoffbase, die mit 2,4-DNPH eine Molekelverbindung gibt, ist das Anilin. Durch dessen Substitution wird die Bildungsfreudigkeit (hier praktisch gleichbedeutend mit der Schwerlöslichkeit) der betreffenden Molekelverbindung gesteigert, und zwar in der Reihenfolge Anilin < o- < m- < p-Toluidin. Durch Angliederung eines weiteren aromatischen Ringes an die Anilin-Molekel 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 Molekelverbindung bilden, gehören u. a. Naphthylamine, Chinoline, Indole, Benzimidazole und Naphthimidazole. Von den geprüften Stickstoffbasen, die sich nicht vom Anilin ableiten lassen, gibt Isochinolin eine Molekelverbindung mit 2,4-DNPH. Pyridin, Imidazol, Purine, Pyrimidine Benzylamin und aliphatische Amine geben keine Molekelverbindung mit 2,4-DNPH. Daraus kann die allgemeine Regel abgeleitet werden, daß nur solche Basen eine Molekelverbindung 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 Alkyl substituiert sein darf, denn N-methylierte Basen geben keine Molekelverbindung mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure.

Besonderes Interesse verdienen die in der Benzimidazol-Reihe gewonnenen Ergebnisse, da Benzimidazol-Derivate Bausteine natürlicher sowie biosynthetischer Vitamine der B<sub>12</sub>-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 Molekelverbindungen mit 2,4-DNPH und Schwefelsäure im allgemeinen gelten. So liefern 1-substituierte Benzimidazole keine Molekelverbindungen mit 2,4-DNPH; sie werden auch biosynthetisch als solche nicht verwertet. 2-Methyl-benzimidazol gibt keine Molekelverbindung 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 Molekelverbindung und an biosynthetischen Cobalamin-Analogen.

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 <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	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<sub>12</sub>-Faktor III<sup>3-5)</sup>.

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

Tabelle 1

Vermögen aromatischer Basen zur Bildung von Molekelverbindungen 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

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

2) Hw. Dellweg, E. Becher u. K. Bernhauer, in Vorbereitung.

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

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

5) W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch., im Druck.

1) R. Neeff, Dissertation, Göttingen 1951.

2) H. Brockmann u. W. Sänne, Naturwissenschaften 40, 509 [1953]; W. Sänne, Dissertation, Göttingen 1954.

3) H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad, Liebig's Ann. Chem. 553, 29 [1942].

4) H. Brockmann, E. H. v. Falkenhäusen, R. Neeff, A. Dorlars u. G. Budde, Chem. Ber. 84, 880 [1951].

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