

Struktur und Biosynthese der Mutterkorn-Farbstoffe^[1]

Von B. Franck^[*]

Mutterkorn enthält außer den bekannten Alkaloiden zwei Gruppen gelber bis roter Farbstoffe, die in einer engen und neuartigen biogenetischen Beziehung zueinander stehen. Es handelt sich um Anthrachinon-carbonsäuren sowie um dimere Hydroxanthon-Derivate (Ergochrome), deren Strukturen nun einschließlich der absoluten Konfigurationen an 80 Chiralitätszentren vollständig bestimmt sind. Durch Fütterungsversuche mit markierten Vorstufen wurden die Zwischenstufen der Biosynthese und in Modellversuchen deren Ablauf weitgehend aufgeklärt.

1. Einleitung

Früher galt das Interesse der Naturstoffchemie vornehmlich der Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese neuer Verbindungen mit physiologischen Wirkungen, während man heute auch nach ihrer Biosynthese fragt. Aus dieser Sicht erweckten vor einigen Jahren Farbstoffe, die in der Mutterkorndroge vorkommen, unser Interesse. Die Eigenschaften dieser Farbstoffe gaben Hinweise auf ungewöhnliche Strukturen. Naturstoffe mit einem neuartigen Bauprinzip ermöglichen häufig einen bedeutenden Fortschritt in der Aufklärung biogenetischer Zusammenhänge. Tatsächlich haben uns die Mutterkorn-Farbstoffe in dieser Hinsicht nicht enttäuscht.

Mutterkorn (Abb. 1) findet sich in der Natur auf Roggenähren. Es ist das Dauermycel des Fadenpilzes *Claviceps purpurea*. Die dramatische Geschichte seiner Erforschung ist durch drei Abschnitte gekennzeichnet: Entdeckung der Giftigkeit, Anwendung als Heilmittel und Aufklärung von Struktur und Biosynthese der Inhaltsstoffe^[3].

Nach Verzehren von ungereinigtem Getreide, das Mutterkorn enthielt, ereigneten sich seit frühen Zeiten bis in unser Jahrhundert hinein immer wieder verheerende Massenvergiftungen, die sich mit dem Mutterkornpilz wie eine Epidemie

ausbreiteten. Infolge starker Kontraktion der peripheren Blutgefäße konnte diese als Brandseuche oder Ergotismus bezeichnete Vergiftung bis zur Verstümmelung und Tod führen. Erst um 1600 erkannte man, daß der Ergotismus vom Mutterkorn herrührt. Etwas früher wurde auch zum erstenmal schriftlich erwähnt, daß Mutterkorn bei vorsichtiger Dosierung ein wertvolles Heilmittel in der Geburtshilfe ist^[4]. Die Isolierung und die vollständige Strukturaufklärung der Mutterkorn-Alkaloide sind vor allem Stoll et al.^[5] zu verdanken.

Einen Höhepunkt der Mutterkorn-Forschung im letzten Jahrzehnt bildete die Aufklärung der Biosynthese dieser Alkaloide mit radioaktiv markierten Vorstufen und den gerade entdeckten Verfahren zur Züchtung des Mutterkornpilzes auf synthetischer Nährlösung^[6,7]. Man gelangte dabei zu der wegweisenden und seitdem auch an vielen anderen Beispielen^[8] bestätigten Erkenntnis, daß Terpenbausteine an der Biosynthese vieler Indolalkaloide beteiligt sind.

Ähnlich wie bei den Mutterkorn-Alkaloiden führte auch die Untersuchung der Mutterkorn-Farbstoffe zu einer grundlegenden biogenetischen Erkenntnis: Eine Gruppe dieser Farbstoffe, die Ergochrome, geht unter oxidativer Ringöffnung aus Anthrachinonen^[9–11] her-

[4] G. Barger: Ergot and Ergotism. Gurney and Jackson, London 1931.

[5] A. Stoll, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 9, 114 (1952).

[6] K. Mothes, F. Weygand, D. Gröger u. H. Grisebach, Z. Naturforsch. 13b, 41 (1958); K. Winkler u. D. Gröger, Pharmazie 17, 658 (1962).

[7] D. Gröger, K. Mothes, H. Simon, H.-G. Floss u. F. Weygand, Z. Naturforsch. 15b, 141 (1960).

[8] A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, J. A. Knight, J. A. Martin u. A. O. Plunkett, Chem. Commun. 1966, 888, und dort zit. Lit.

[9] B. Franck u. T. Reschke, Angew. Chem. 71, 407 (1959); Chem. Ber. 93, 347 (1960).

[10] Y. Asahina u. F. Fuzikawa, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1558 (1935).

[11] S. Shibata u. S. Natori, Pharmac. Bull. (Tokyo) 1, 160 (1953); Chem. Abstr. 48, 7701 (1954).

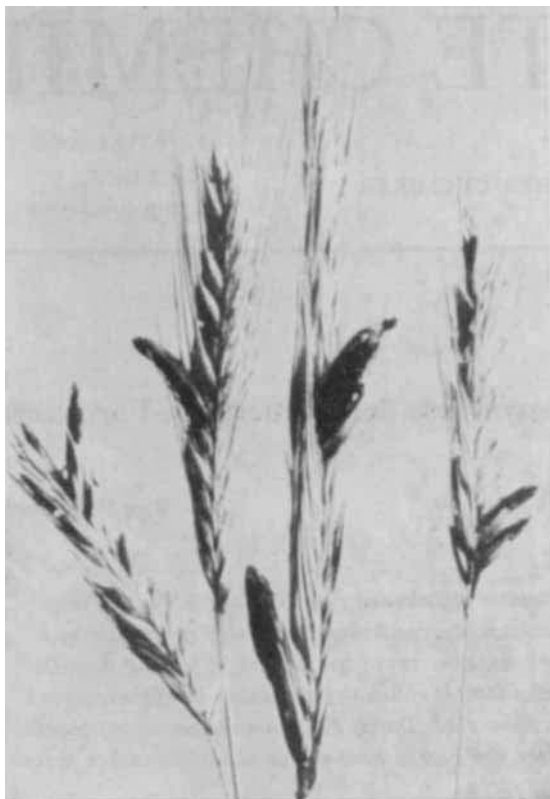
[*] Prof. Dr. B. Franck
Organisch-Chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orléans-Ring 23

[1] Mutterkorn-Farbstoffe, 19. Mitteilung. – 18. Mitteilung s. [55].

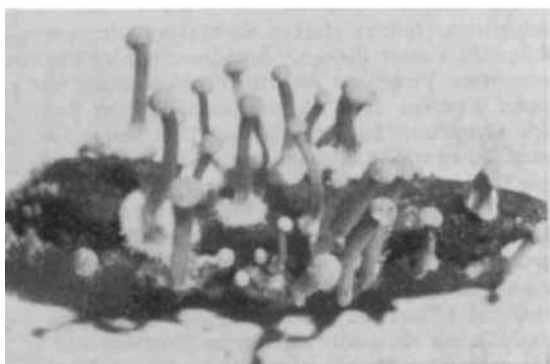
[2] O. Gefner: Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Winter-Universitätsverlag, 2. Aufl., Heidelberg 1953.

[3] A. Hofmann: Die Mutterkorn-Alkaloide. Enke-Verlag, Stuttgart 1964.

a)



b)



[A 690.1]

Abb. 1. Mutterkorn (*Claviceps purpurea*); a) auf Roggenähren (nach Geßner [2]); b) mit auskeimenden Pilzköpfchen (Aufnahme: Dr. D. Claus, Institut für Mikrobiologie, Universität Göttingen).

vor [54–56]. Eine solche Ringöffnung der sehr stabilen Anthrachinone war bis dahin weder in der gut untersuchten Chemie der Anthrachinone noch in deren Stoffwechsel bekannt. Darum wurden die mit bisher über 100 Vertretern in der Natur weit verbreiteten Anthrachinone zumeist als „Stoffwechsel-Endprodukte“ angesehen. Durch die beim Mutterkornpilz beobachtete Ringöffnung von Anthrachinonen ist diese wenig befriedigende Vorstellung nun widerlegt.

2. Die Anthrachinon-carbonsäuren Endocrocin und Clavorubin

Übergießt man zerkleinertes Mutterkorn oder getrocknetes Mycel von Flüssigkeitskulturen des Mutterkornpilzes mit wässrigem Methanol, so bildet sich ein

kirschroter Extrakt. Als Träger dieser auffallenden Färbung ließen sich nach Trennung durch Verteilungschromatographie an Cellulose (Abb. 2) zwei kristallisierte Hydroxyanthrachinon-carbonsäuren isolieren [9].

[A 690.2]

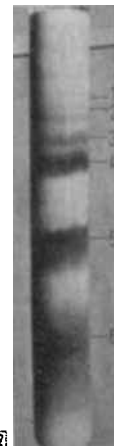
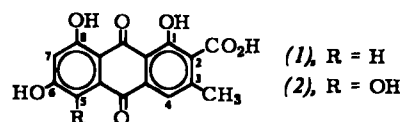


Abb. 2. Trennung der Anthrachinon-carbonsäuren aus Mutterkorn durch Verteilungschromatographie an Cellulosepulver. 1–4 = kirschrot, Clavorubin und Nachlaufzonen; 5 = orangerot, Endocrocin; 6 = Verunreinigungen.

Das orangerote Anthrachinon-Derivat erwies sich als Endocrocin [9] (1), das zuvor schon aus der japanischen Baumflechte *Nephromopsis endocrocea* [10] sowie aus *Aspergillus amstelodami* [11] isoliert worden war und wenig später in *Penicillium islandicum* [12] gefunden wurde. Bei dem roten, als Clavorubin bezeichneten Farbstoff handelt es sich um eine sehr ähnliche Verbindung, die jedoch in reinem Zustand wesentlich schwerer löslich ist [13] und für die Strukturaufklärung in den kristallinen Methylester übergeführt wurde. Es zeigte sich, daß Clavorubin (2) gegenüber Endocrocin eine zusätzliche Hydroxygruppe an C-5 enthält; dementsprechend konnte es durch spezifische Oxidation [14] von Endocrocin mit Mangandioxid in konzentrierter Schwefelsäure dargestellt werden [15].



Endocrocin und Clavorubin bilden die zuerst aufgeklärte, durch intensive Färbung und Acidität ($\text{pK}_a = 4,2$) hervortretende Gruppe von Mutterkorn-Farbstoffen. Nach ihrer im Mutterkorn enthaltenen Menge (40 mg/kg) stehen sie jedoch weit hinter den im folgenden beschriebenen Ergochromen zurück.

3. Isolierung der hellgelben Ergochrome

Die Ergochrome sind eine Gruppe hellgelber, schwach saurer ($\text{pK}_a = 8,5\text{--}9,4$) Mutterkorn-Farbstoffe, die aus dem Chloroformextrakt von entfettetem und mit

[12] S. Gatenbeck, Svensk kem. Tidskr. 72, 188 (1960).

[13] B. Franck, Planta med. (Stuttgart) 8, 420 (1960).

[14] S. Coffey u. J. van Alphen in E. H. Rodd: Chemistry of Carbon Compounds. Elsevier, Amsterdam 1956, Bd. III, S. 1403.

[15] B. Franck u. I. Zimmer, Chem. Ber. 98, 1514 (1965).

wäßriger Weinsäure vorbehandeltem Mutterkorn gewonnen werden kann. Der Gehalt des Mutterkorns an Ergochromen ist mit etwa 5 g/kg wesentlich höher als der an Endocrocin (1) und Clavorubin (2) und übertrifft auch die Ausbeute an Mutterkorn-Alkaloiden (ca. 2 g/kg) [2].

Es ist erstaunlich, daß die Struktur der Ergochrome bis vor kurzem unbekannt blieb, obwohl Dragendorff [16] die ersten Ergochrom-Präparate schon um 1877 isolierte (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ergochrom-Präparate, die ohne chromatographische Reinigung aus Mutterkorn isoliert wurden.

Ergochrom	Jahr	Lit.
Sclererythrin	1877	[16]
Sclerocrystallin	1877	[16]
Scleroxanthin	1877	[16]
Sclerodiodin	1877	[16]
Ergochrysin	1897	[17]
Secalonsäure	1906	[18]
Ergoxanthin	1910	[19]
Ergoflavin	1912	[20]
Chrysergonsäure	1952	[21]

Die Schwierigkeiten bei der Untersuchung der Ergochrome können heute vor allem darauf zurückgeführt werden, daß sie sehr hydrolyseempfindlich sind und außerordentlich ähnliche Eigenschaften haben. Da manche von Ihnen sich nur in der Konfiguration an einigen der zahlreichen Chiralitätszentren unterscheiden, war es nicht möglich, sie mit den klassischen Trennungsmethoden in reiner und einheitlicher Form darzustellen.

Erst die chromatographischen Verfahren erlaubten uns die vollständige Trennung der Ergochrome. Hierzu wurden zunächst die Ergochromgemische aus Mutterkorn der verschiedensten Herkunft [22] isoliert und außerdem alle Darstellungsverfahren für die bisher beschriebenen Farbstoffpräparate [16–21] nachgearbeitet [24]. Für die durch geringe Löslichkeit der Ergochrome erschwerte chromatographische Trennung und Charakterisierung wurde zunächst ein basisches Lösungsmittelsystem auf gepuffertem Papier verwendet [23]. Die Trennung diastereomerer Ergochrome gelang jedoch erst Gottschalk [24, 25] mit Chloroform/2-Pentanon (9:1) auf Kieselgel G, das mit Oxalsäure oder Weinsäure imprägniert ist. Dabei zeigte sich, daß die früher beschriebenen Präparate (Tabelle 1) Gemische sind, die bis zu 13 Komponenten

enthalten. Die einzige Ausnahme war Ergoflavin, das nicht von Diastereomeren begleitet ist und daher schon von Freeborn [20] durch Kristallisation in reiner Form dargestellt werden konnte. Durch präparative Chromatographie mit dem oben genannten System an Säulen aus Dünnschichtkieselgel ließen sich außer Ergoflavin insgesamt neun Ergochrome erstmalig rein und sterisch einheitlich isolieren. Abbildung 3 zeigt

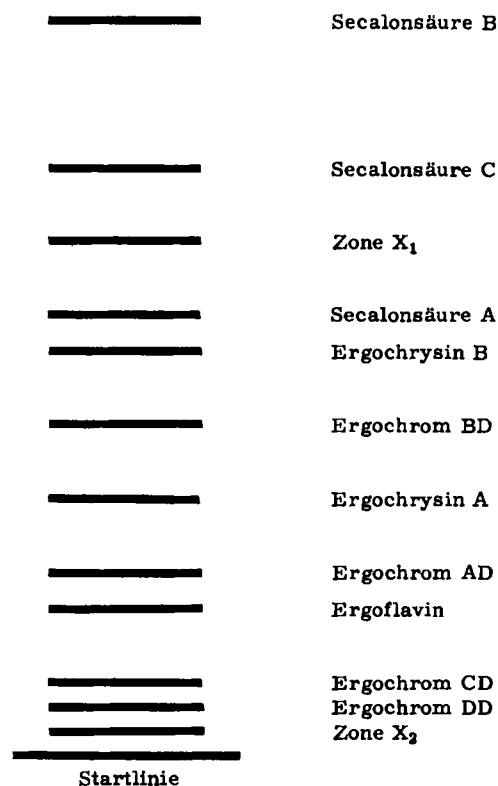


Abb. 3. Dünnschichtchromatogramm (schematisch) eines Ergochrom-Gemisches (Chloroform/Methanol = 100:1 auf weinsäurem Kieselgel G).

die Zonen dieser zehn Farbstoffe sowie die von zwei noch unbekannten Spurenkomponenten X₁ und X₂ im Dünnschichtchromatogramm eines Ergochromgemisches.

4. Konstitutionsermittlung des Ergoflavins und der diastereomeren Secalonsäuren A und B

Hauptkomponente der Ergochrome ist die Secalonsäure A. Durch Alkali- und Ozonabbau, Partialsynthese sowie NMR- und Massenspektren konnten wir für sie die Struktur (3a) ermitteln [23, 25, 26]. Unabhängig und fast zur gleichen Zeit klärten Whalley et al. [27] sowie McPhail et al. [28] das Ergoflavin (4) auf, indem sie chemische Untersuchungen mit einer Röntgen-

[16] G. Dragendorff u. V. Podwyssotsky, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 6, 174 (1877).

[17] C. Jacoby, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 39, 104 (1894).

[18] F. Kraft, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 244, 336 (1906).

[19] W. T. Wenzell, Amer. J. Pharmacy 82, 410 (1910).

[20] A. Freeborn, Pharmac. J. 88, 568 (1912).

[21] A. Stoll, J. Renz u. A. Brack, Helv. chim. Acta 35, 2022 (1952).

[22] Es handelte sich dabei um Mutterkorn-Droge aus Kanada, Portugal, Spanien, Deutschland, Österreich, Ungarn, Polen, Rußland und Japan, die zumeist durch künstliche Beimpfung von Roggenpflanzen mit Claviceps-Stämmen gewonnen worden war.

[23] B. Franck, O. W. Thiele u. T. Reschke, Angew. Chem. 73, 494 (1961); Chem. Ber. 95, 1328 (1962).

[24] E. M. Gottschalk, Dissertation, Universität Göttingen, 1964.

[25] B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge u. G. Baumann, Angew. Chem. 76, 438 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 441 (1964).

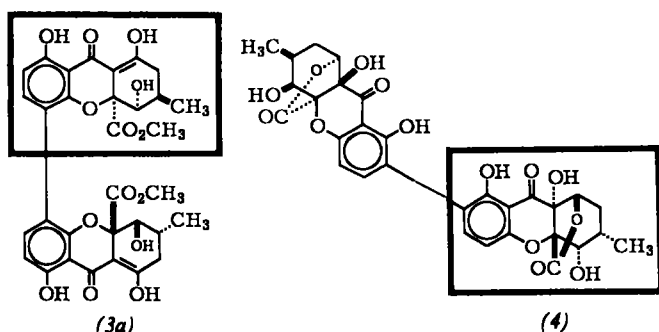
[26] B. Franck, E. M. Gottschalk, U. Ohnsorge u. F. Hüper, Chem. Ber. 99, 3842 (1966).

[27] J. W. Apsimon, J. A. Corran, N. G. Creasey, K. Y. Sim u. W. B. Whalley, J. chem. Soc. (London) 1963, 4130; Proc. chem. Soc. (London) 1963, 209.

[28] A. T. McPhail, G. A. Sim, J. D. M. Asher, J. M. Robertson u. J. V. Silverton, J. chem. Soc. (London) B 1966, 18; Proc. chem. Soc. (London) 1963, 210.

strukturanalyse kombinierten. Die Farbstoffe sind symmetrische Dimerisierungsprodukte von zwei Xanthonderivaten mit dem Unterschied, daß die Molekülhälften der Secalonsäure A in *p*-Stellung und die des Ergoflavins in *o*-Stellung zur freien Hydroxygruppe miteinander verbunden sind.

Zwei weitere Ergochrome, die Secalonsäuren B und C, unterscheiden sich von Secalonsäure A nur in der



Konfiguration einiger Chiralitätszentren und sind daher Diastereomere [26, 29].

Wie bei anderen aromatisch-hydroaromatischen Naturstoffen vollzog sich die Konstitutionsermittlung der Secalonsäure A in zwei Teilen. Zunächst wurde durch UV-Spektren und energischen Alkaliabbau das aromatische Grundgerüst festgestellt und im Anschluß daran durch Ozonabbau sowie NMR- und Massenspektren der gesättigte Molekülteil aufgeklärt. Das UV-Spektrum ist dem des 5-Hydroxy-2-methylchromons (8) sehr ähnlich. Da Secalonsäure A, wie schon *Bergmann* [30] und *Stoll* [21] an Ergochrom-Gemischen gefunden hatten, bei der Alkalischmelze 2,4,2',4'-Tetrahydroxybiphenyl (5) liefert, mußten zwei 5-Hydroxychromonyl- über die Phenylkerne miteinander verbunden sein. Hiernach kam für den Chromophor des Farbstoffes ein 8,8'-Bichromonyl (6) oder ein 6,6'-Bichromonyl (7) in Betracht. Zum Vergleich wurden die beiden noch nicht beschriebenen Bichromonyl- nach der im Formelschema angegebenen Reaktionsfolge synthetisiert [31]. Das durch Ullmann-Kondensation erhaltene 5,5'-Dimethoxy-2,2'-dimethyl-8,8'-bichromonyl (9) ließ sich durch normale Entmethylierung in (6) und durch eine neue Variante der Wessely-Moser-Umlagerung [32, 33] auch in (7) überführen. So standen gleich beide Bichromonyl- nach einer einfachen und mit guten Ausbeuten verlaufenden Reaktionsfolge zur Verfügung. Vergleiche unter Anwendung der Farbreaktion nach *Gibbs* [34], die für Phenole mit unbesetzter *p*-Stellung spezifisch ist, zeigten, daß Secalonsäure A ein Abkömmling des 8,8'-Bichromonyls ist und damit ein neuartiges Naturstoffgrundgerüst enthält [23, 31].

[29] B. Franck u. E. M. Gottschalk, *Angew. Chem.* 76, 438 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 44 (1964).

[30] W. Bergmann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 65, 1486 (1932).

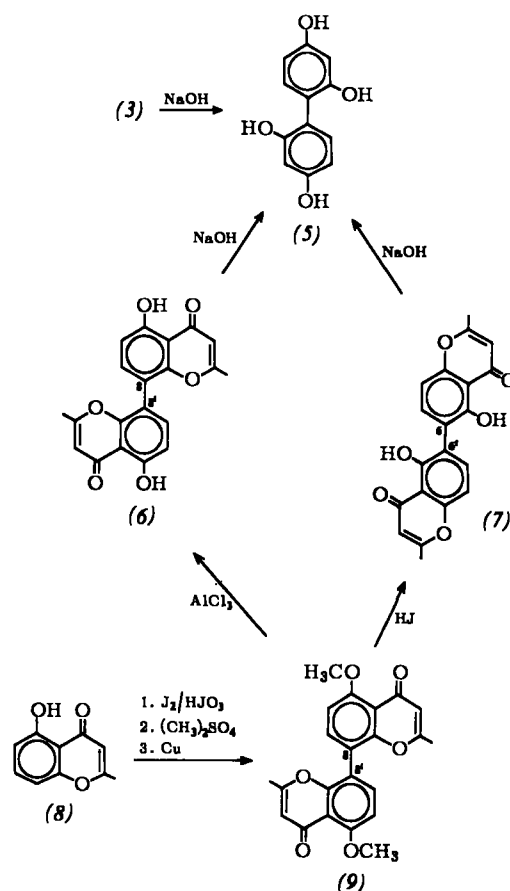
[31] B. Franck u. G. Baumann, *Chem. Ber.* 96, 3209 (1963).

[32] F. Wessely u. H. G. Moser, *Mh. Chem.* 56, 97 (1930).

[33] H. Schmid u. A. Bolleter, *Helv. chim. Acta* 33, 917 (1950).

[34] H. D. Gibbs, *J. biol. Chemistry* 73, 649 (1927); F. E. King, T. J. King u. L. C. Manning, *J. chem. Soc. (London)* 1957, 563.

Nach Massenspektrum und Elementaranalyse hat Secalonsäure A die Summenformel $C_{32}H_{30}O_{14}$. Weiter wurden zwei *C*-Methyl-, zwei aliphatische Methoxycarbonyl- und sechs acetylierbare Hydroxygruppen nachgewiesen [23]. Wie die funktionellen Gruppen und der sich aus der Summenformel ergebende übrige Molekülteil am 8,8'-Bichromonyl-Grundgerüst angebracht sind, ging aus NMR- und Massenspektrum sowie Ozonabbau hervor [23, 26]. Zwei Dubletts im Aromatenbereich des NMR-Spektrums von Secalonsäure A müssen nach Intensität und Spinkopplung

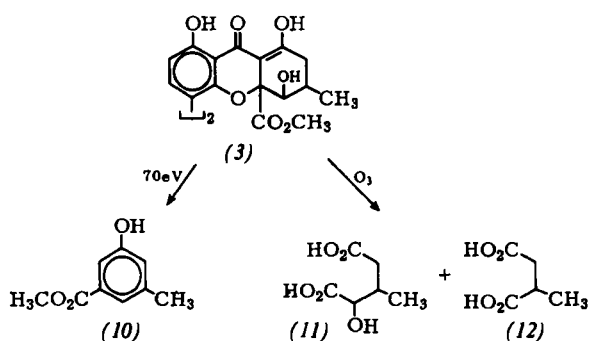


($J = 8,5$ Hz) zwei Paaren benachbarter aromatischer Protonen zugeschrieben werden. Danach sind im 8,8'-Bichromonyl-Grundgerüst (6) der Secalonsäure A (3) die Positionen an den aromatischen Kernen unbesetzt. Außerdem ergab das NMR-Spektrum, daß das Grundgerüst dieses Farbstoffes weitgehend symmetrisch substituiert ist, da anderenfalls nicht zwei, sondern vier Dubletts von jeweils der halben Intensität zu erwarten wären [23].

Das Massenspektrum der Secalonsäure läßt durch ein intensives Fragment bei $m/e = 166$ und die Folgefragmente $m/e = 135$ und 107 erkennen, daß beim Elektronenbeschuß ein Molekül Kresotinsäuremethylester (10) besonders leicht abgespalten wird. Nach diesen Befunden muß jeder Hälfte des Bichromonyl-Grundgerüsts am Heterocyclus ein sechsgliedriger Carbocyclus angegliedert sein, der leicht aromatisiert wird und je eine Hydroxy-, Methoxycarbonyl- und Methylgruppe trägt.

Der Ozonabbau der Secalonsäure bei 0 °C in Äthylacetat ergab Methylbernsteinsäure (12) und α -Hydroxy- β -

methylglutarsäure (11), deren Kohlenstoffatome im Ergochrom nur, wie im Formelschema gezeigt, angeordnet sein können. Hiernach und in Verbindung mit dem NMR-Spektrum hat Secalonsäure A die Konstitution (3) [26], und die im Massenspektrometer abgespaltene Kresotinsäure ist das 1,3,5-Isomere [35].

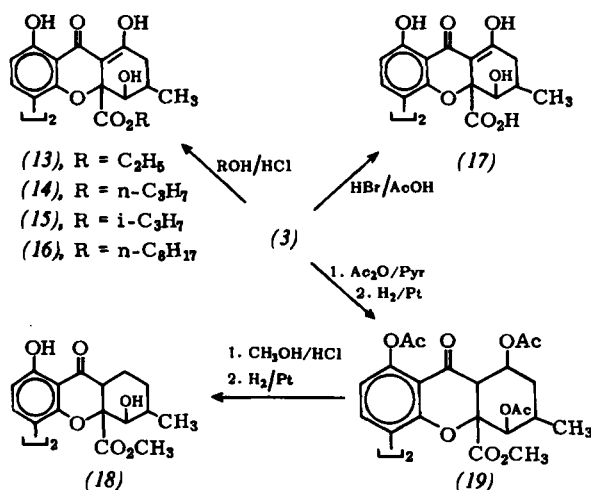


Das β -Dicarbonylsystem muß wegen der Ähnlichkeit des UV-Spektrums von Secalonsäure A mit dem des 5-Hydroxy-2-methylchromons (8) und nach dem NMR-Spektrum wie beim Dekalin-1,8-dion [36] enolisiert sein [37]. Secalonsäure B stimmt nach UV-, IR-, NMR- und Massenspektren sowie pK_a -Wert weitgehend mit Secalonsäure A überein, unterscheidet sich aber im Schmelzpunkt, R_F -Wert und Molrotation. Nach ebenso durchgeführten Untersuchungen ist Secalonsäure B (3b) ein Diastereomeres der Secalonsäure A (3a) [26].

5. Derivate der Secalonsäuren A und B

Für die Untersuchungen zur Konfiguration der Secalonsäuren und für die Aufklärung der Biosynthese wurden Derivate benötigt; infolge Hydrolyseempfindlichkeit der Allyläther-Gruppierung und Tautomerie des Enolsystems sind aber die Möglichkeiten zur Überführung der Secalonsäuren in Derivate beschränkt. Die Methylierung unter milden Bedingungen mit Dimethylsulfat oder Diazomethan ergibt komponentenreiche Reaktionsgemische, bei der katalytischen Hydrierung wird kein Wasserstoff aufgenommen [23], und die Acetylierung mit Acetanhydrid/Natriumacetat unter Erwärmen führt zu tiefgreifenden Veränderungen [21]. Jedoch lassen sich die Secalonsäuren (3) durch Umesterung mit HCl/Alkoholgemischen [39] in kristalline Diäthyl- (13), Di-n-propyl- (14), Diisopropyl- (15) und Di-n-octyl-Derivate (16) sowie mit HBr/Eisessig [40, 54] in Desmethoxy-secalonsäuren (17) umwandeln.

Ein stabiles, gut kristallisierendes Derivat der Secalonsäure A (3a) konnte folgendermaßen durch Entfernung der Enolgruppierung dargestellt werden [41]. Nach Aufheben der Tautomerie durch Acetylierung unter besonders milden Bedin-



gungen zum Hexaacetat [23] ließen sich die Enoldoppelbindungen glatt hydrieren (19). Bei der anschließenden Abspaltung der Acetylgruppen wurde das entstehende Aldol zugleich dehydratisiert. Erneute Hydrierung lieferte (18), das im Gegensatz zur Secalonsäure A keine saure Gruppierung mehr hat und daher „Secalon A“ genannt wird [41].

6. Relative und absolute Konfiguration der Secalonsäuren A und B

Die Konfiguration der Ergochrome und besonders der Secalonsäuren an ihren zahlreichen Chiralitätszentren ist von Bedeutung für das Verständnis der strukturellen Vielfalt und der Biosynthese. In Anbetracht ihrer hohen Molekulargewichte und komplizierten Strukturen sind die NMR-Spektren von Secalonsäure A und B überraschend einfach (Abb. 4). Nach Kenntnis der vollständigen Konstitution konnte daraus abgeleitet werden, daß diese beiden Ergochrome exakt symmetrisch sind, d. h. sie bestehen aus zwei auch hinsichtlich ihrer Stereochemie identischen Hälften. Das vereinfachte die Konfigurationsermittlung wesentlich, da nun so verfahren werden konnte, als bestände jede der beiden Secalonsäuren nur aus einer ihrer Molekül-

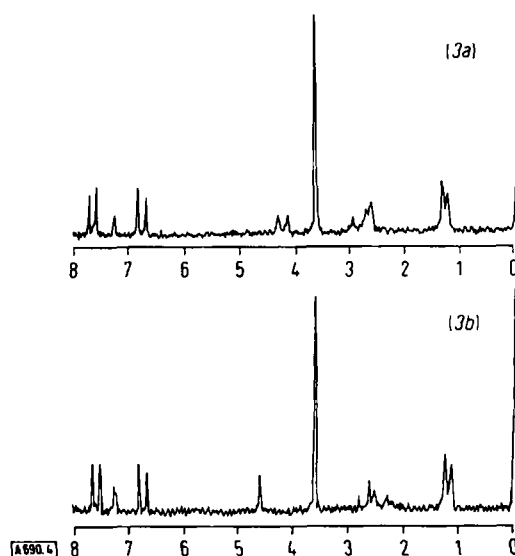


Abb. 4. NMR-Spektren der Secalonsäuren A (3a) und B (3b) in Deuteriopyridin (entnommen aus [26], Angaben in δ -Werten).

[35] 1,3,5-Kresotinsäure und Methylbernsteinsäure hatten auch Bergmann [30] sowie Stoll et al. [21] neben 2,4,2',4'-Tetrahydroxybiphenyl beim Alkaliabbau von Ergochromen erhalten.

[36] H. Stetter u. U. Milbers, Chem. Ber. 91, 977 (1958).

[37] Unabhängig von uns führten Whalley et al. [38] an Secalonsäuregemischen Untersuchungen durch, deren Ergebnisse ebenfalls mit der Struktur (3) in Einklang stehen und unsere Ergebnisse weitgehend bestätigen.

[38] J. W. Apsimon, J. A. Corran, N. G. Creasey, W. Marlow, W. B. Whalley u. K. Y. Sim, J. chem. Soc. (London) 1965, 4144.

[39] O. v. d. Heyde, Diplomarbeit, Universität Kiel, 1966.

[40] F. Hüper, Dissertation, Universität Kiel, 1967.

[41] W. Beinert, Diplomarbeit, Universität Kiel, 1967.

hälften mit drei Chiralitätszentren an den C-Atomen 6, 5 und 10.

Von diesen läßt sich das methylsubstituierte C-6, wie schon erwähnt, mit Ozon herauspalten. Da die beim Ozonabbau von Secalonsäure A gebildete, rechts-drehende Methylbernsteinsäure *R*-Konfiguration hat, ist dies auch die Konfiguration von C-6 der Secalonsäure. Bezogen auf dieses somit absolut festgelegte Chiralitätszentrum ergab sich die relative Anordnung der benachbarten Hydroxygruppe aus dem NMR-Spektrum (Abb. 4)^[26]. Da die Spinkopplung der beiden Protonen an C-5 und C-6 anzeigte, daß diese *trans*-diaxial zueinander stehen, haben auch Methyl- und Hydroxygruppe *trans*-Anordnung (3a). Analog ergab sich für Secalonsäure B *S*-Konfiguration am Methylzentrum C-6 mit *cis*-Anordnung der benachbarten Hydroxygruppe (3b).

Zur Konfigurationsbestimmung am Ringverknüpfungszentrum C-10, das die Methoxycarbonylgruppe trägt, wurden zunächst Rotationsdispersion und Massenspektren der beiden diastereomeren Secalonsäuren verglichen^[26]. Die Rotationsdispersionen von Secalonsäure A und B haben nahezu spiegelbildlichen Verlauf mit entgegengesetzten Cotton-Effekten (Abb. 5).

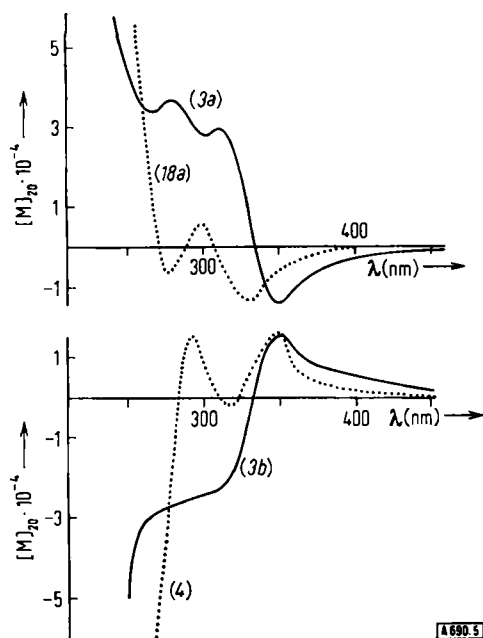


Abb. 5. ORD-Kurven von Secalonsäure A (3a), Secalonsäure B (3b), Secalonsäure A (18a) [Konfiguration wie (3a)] und Ergoflavin (4) [Konfiguration wie (3b)] in Chloroform.

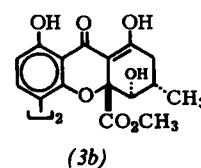
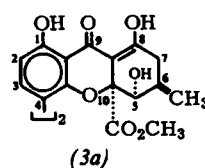
Danach sind in ihnen die Chiralitätszentren, welche dem Chromophor am nächsten stehen und die stärkste chirale Störung bewirken, also die an C-10, entgegengesetzt konfiguriert (vgl. [42,43]).

Eine Zuordnung der Konfigurationen am Ringverknüpfungszentrum, d.h. die Klärung der Frage, in welcher Secalonsäure die Methoxycarbonylgruppe *cis* zur benachbarten Hydroxygruppe steht und in welcher *trans*, erlaubte die Rotationsdispersion nicht. Hier

[42] C. Djerassi, R. Riniker u. B. Riniker, J. Amer. chem. Soc. 78, 6362 (1956).

[43] C. Djerassi: Optical Rotatory Dispersion. McGraw-Hill, New York 1960, S. 64.

half ein auf C-10 lokalisierter massenspektrometrischer Stabilitätsvergleich weiter. Die Massenspektren der Secalonsäuren A und B lassen eindeutig erkennen, daß die Estergruppe von Secalonsäure A die weniger stabile *cis*-Konfiguration hat, aus der sie beim Elektronenbeschuß besonders leicht abgespalten werden kann. Dieser Stabilitätsunterschied zeigte sich noch eindrucksvoller nach Herabsetzen der Elektronenenergie von 70 auf 21 eV sowie bei den Umesterungsprodukten der Secalonsäuren A und B [(13), (14) und (15)] mit größeren Alkylresten in der Estergruppe an C-10^[26,39,44].



Die Konfigurationszuordnung an C-10 der Secalonsäuren entsprechend (3a) und (3b) konnte auf folgende Weise durch Vergleich mit Ergoflavin (4), dessen Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert ist^[28], bestätigt werden. Da das Chiralitätszentrum an der Ringverknüpfung bei den Secalonsäuren und ähnlichen Ergochromen den Verlauf der Rotationsdispersion bestimmt, sollte diese bei gleicher Konfiguration an C-10 und gleichem Chromophor denselben Verlauf zeigen. Um mit Hilfe der Rotationsdispersion die Konfiguration einer Secalonsäure an C-10 mit der des Ergoflavins vergleichen zu können, muß die Secalonsäure in ein Derivat mit dem Chromophor des Ergoflavins übergeführt werden. Ein solches Derivat der Secalonsäure A ist Secalonsäure A (18a)^[41]. Da die Rotationsdispersion des Secalonsäure A analog, aber fast spiegelbildlich zu der des Ergoflavins (4) verläuft (Abb. 5), muß die Konfiguration dieser beiden Verbindungen am Ringverknüpfungszentrum entgegengesetzt sein. Damit ist für Secalonsäure A und folglich auch für Secalonsäure B die absolute Konfiguration entsprechend (3a) bzw. (3b) zusätzlich gesichert.

7. Struktur und absolute Konfiguration der übrigen sieben Ergochrome

Kennzeichnet man die Molekülhälften der drei bisher beschriebenen *symmetrischen* Ergochrome mit A, B und C, so haben Secalonsäure A und B sowie Ergoflavin die Strukturen A-A, B-B bzw. C-C (Tabelle 2). Mit unserer chromatographischen Trennungsmethode^[24,29] für die diastereomeren Secalonsäuren ließen sich drei weitere Ergochrome in reiner, sterisch einheitlicher Form darstellen, die wir als Secalonsäure C sowie Ergochrysin A und B bezeichnen^[45,46].

[44] B. Franck, G. Baumann, U. Ohnsorge u. F. Hüper: Abstract Book 4th IUPAC-Symposium „The Chemistry of Natural Products“, Stockholm 1966.

[45] B. Franck, Angew. Chem. 76, 864 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 763 (1964).

[46] B. Franck, G. Baumann u. U. Ohnsorge, Tetrahedron Letters 1965, 2031.

Sie erwiesen sich als die drei *unsymmetrischen* Dimerisierungsprodukte der Xanthon-Derivate A, B und C (Tabelle 2). Ihre Struktur ergab sich auf überraschend einfache Weise aus der Tatsache, daß sie sich bei allen Untersuchungen wie eine Mischung von zwei der soeben besprochenen symmetrischen Farbstoffe verhielten [45, 47].

Dies gilt für UV-, IR-, NMR- und Massenspektren, Rotationsdispersion, Circular dichroismus, Derivate und chemische Abbaureaktionen. Als Beispiel zeigt Abbildung 6 die UV-Spektren von Ergochrysin A mit denen von Secalonsäure A und Ergoflavin. Somit

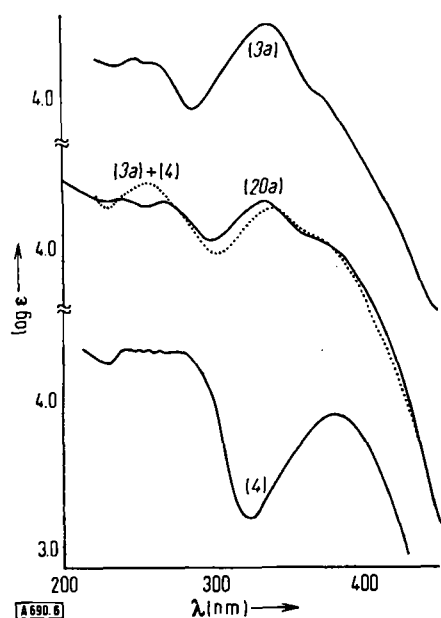


Abb. 6. UV-Spektren (in Methanol) von Ergochrysin A (20a), Secalonsäure A (3a), Ergoflavin (4) und deren äquimolarer Mischung (3a) + (4) (entnommen aus [49]).

Tabelle 2. Strukturen der Ergochrome, die chromatographisch aus Mutterkorn gewonnen wurden.

A		A-A = Ergochrom AA [4,4'] (3a) (Secalonsäure A)
		B-B = Ergochrom BB [4,4'] (3b) (Secalonsäure B)
B		C-C = Ergochrom CC [4,4'] (4) (Ergoflavin)
		A-B = Ergochrom AB [2,2'] (3c) (Secalonsäure C) [26]
C		A-C = Ergochrom AC [2,2'] (20a) (Ergochrysin A) [48]
		B-C = Ergochrom BC [2,2'] (20b) (Ergochrysin B) [48]
D		A-D = Ergochrom AD [2,2'] (21)
		B-D = Ergochrom BD [2,2'] (22)
		C-D = Ergochrom CD [2,2'] (23)
		D-D = Ergochrom DD [2,2'] (24)

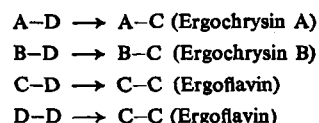
[47] B. Franck: Festschrift Prof. Dr. K. Mothes. Fischer-Verlag, Jena 1965, S. 153.

[48] B. Franck u. G. Baumann, Chem. Ber. 99, 3863 (1966).

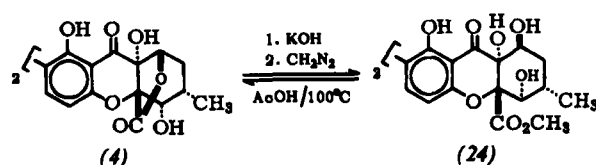
[49] B. Franck u. G. Baumann, Chem. Ber. 99, 3875 (1966).

haben Secalonsäure C, Ergochrysin A und Ergochrysin B die Strukturen A-B, A-C und B-C (Tabelle 2).

Vier weitere Ergochrome [44, 46] fielen schon bei ihrer chromatographischen Reindarstellung durch Instabilität gegenüber säurehaltigen Lösungsmitteln auf. Durch kurzes Erhitzen in Eisessig ließen sie sich jeweils vollständig in einen der bisher beschriebenen Mutterkorn-Farbstoffe überführen. Die Massenspektren zeigten, daß diese Umlagerung von einem Verlust von 32 Masseneinheiten, entsprechend einer Abspaltung von Methanol, begleitet war. Die weitere spektroskopische und chemische Charakterisierung der Farbstoffe und ihrer Umwandlungsprodukte ergab dann, daß die neuen Ergochrome alle ein Xanthon-Derivat der Struktur D enthalten, das in heißer Essigsäure unter Eliminierung von Methanol und Lactonring-schluß in die Ergoflavinhälfte C übergeführt wird. Unter Bezug auf die Strukturen der Ergochrom-Hälften in Tabelle 2 haben diese vier Ergochrome daher die Strukturen [49] A-D, B-D, C-D und D-D. Durch Umwandlung von Ergochrom-Hälfte D in die Ergoflavin-Hälfte C können daraus nach folgendem Schema leicht Ergochrysin und Ergoflavin gebildet werden:



Die Strukturbeziehung zwischen C- und D-Ergochromen wurde außerdem durch Synthese des Ergochroms DD (24) aus Ergoflavin (4) gesichert.



Zur vollständigen Strukturermittlung der neuen Ergochrome war noch zu klären, in welcher Stellung ihre Molekülhälften miteinander verbunden sind. Nach den NMR-Spektren kamen nur Verknüpfungen am Phenylkern in *o*- oder *p*-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe in Betracht. Für die Secalonsäuren (3a) und (3b) wurde durch Vergleich mit den synthetischen Bichromonylen (6) und (7) *p,p'*-Verknüpfung nachgewiesen [23, 31], während beim Ergoflavin (4) *o,o'*-Verknüpfung vorliegt [27]. Die *o,o'*-Verknüpfung im Ergoflavin geht auch aus dessen positiver Gibbs-Reaktion [34] und dem Nachweis einer schwach sauren Gruppierung ($\text{pK}_{\text{DMF}} = 9,4$ [50]), welche der *o,o'*-Dihydroxybiphenyl-Anordnung zugeschrieben werden kann [51], hervor [48].

Da sich die Ergochrysin in dieser Hinsicht ebenso wie Ergoflavin (4) verhalten [48], müssen auch bei ihnen die Molekülhälften jeweils in *o*-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe miteinander verbunden sein. Hierdurch ist der Verknüpfungstyp zugleich für die

[50] Mit 0,1 N NaOH in 80-proz. wäßrigem Dimethylformamid bei 20 °C titrierter, scheinbarer pK -Wert.

[51] H. Musso u. H. G. Matthies, Chem. Ber. 94, 356 (1961).

letzten vier Ergochrome AD, BD, CD und DD geklärt, denn diese wandeln sich ja unter Bedingungen, die so milde sind, daß dabei an eine Veränderung des Grundgerüsts nicht zu denken ist, in Ergochrysine oder Ergoflavin um, die *o,o'*-verknüpft sind. Somit weisen alle Ergochrome mit einer C- oder D-Hälfte *o,o'*- (= 2,2'-) Verknüpfung auf, die restlichen – das sind die drei Secalonsäuren – dagegen *p,p'*- (= 4,4'-) Verknüpfung.

Mit dem von Whalley^[27] und McPhail^[28] aufgeklärten Ergoflavin ist nunmehr für insgesamt zehn Ergochrome aus Mutterkorn die Struktur einschließlich der absoluten Konfigurationen vollständig festgelegt. Dabei wurden die Konfigurationen an nicht weniger als 80 Chiralitätszentren ermittelt. Das Ergebnis ist bemerkenswert, denn die Ergochrome bilden eine Naturstoffgruppe von ungewöhnlicher Vollständigkeit, die alle zehn möglichen Kombinationen von zwei der vier Xanthon-Derivate A, B, C und D (Tabelle 2) enthält. Das ermöglicht die in Tabelle 2 gezeigte einfache Bezeichnungsweise, welche Einzelnamen für die Ergochrome vermeidet.

8. Biosynthese der Ergochrome aus Acetat und Emodin

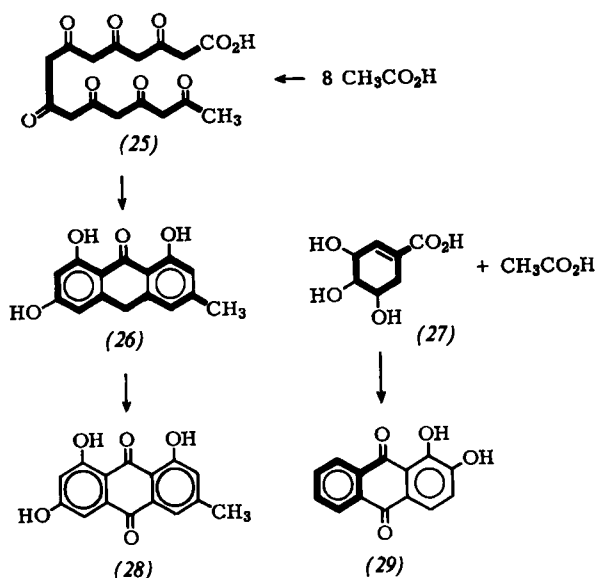
Die Strukturen der zehn Ergochrome und der beiden Anthrachinoncarbonsäuren aus Mutterkorn ließen biogenetische Verwandtschaft vermuten, da sie alle tricyclische Systeme aus 15 Kohlenstoffatomen mit ähnlicher Substituentenanordnung enthalten. Über die Biosynthese des Endocrocins (1) können kaum noch Zweifel bestehen, seit Gatenbeck^[52] zeigte, daß dessen Decarboxylierungsprodukt Emodin (28) durch Kondensation von acht Molekülen Essigsäure über Acetyl- und Malonyl-Coenzym A aufgebaut wird. Möglicherweise treten dabei eine Heptaaxopalmitinsäure (25) und Emodinanthon (26) als Zwischenstufen auf^[52]. Endocrocin seinerseits kann als Vorstufe zahlreicher natürlicher Anthrachinon-Farbstoffe und sicher auch des Clavorubins angesehen werden. Ein etwas anderer Biosyntheseweg, an dem Shikimisäure (27) beteiligt ist, muß nach neueren Ergebnissen von Leistner und Zenk^[53] für die Entstehung des Alizarins (29) in *Rubia tinctorum* angenommen werden. Das Alizarin stammt jedoch aus einer Pflanze und nicht wie Endocrocin und verwandte Anthrachinone aus niederen Pilzen.

Auch die zehn Ergochrome lassen sich durch eine einfache, biogenetisch mögliche Reaktionsfolge vom Endocrocin ableiten. Sie alle enthalten in jeder Molekülhälfte das Grundgerüst (32), welches in zwei Schritten aus einem Anthrachinon (30) gebildet werden könnte: 1. Oxidative Aufspaltung des Anthrachinons zur Benzophenoncarbonsäure (31); 2. Ringschluß zum Xanthon-Derivat (32) durch Phenoloxidation.

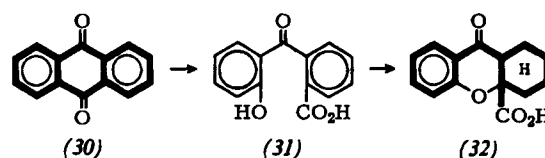
[52] S. Gatenbeck, Acta chem. scand. 12, 1211 (1958).

[53] E. Leistner u. M. H. Zenk, Tetrahedron Letters 1967, 475; Z. Naturforsch. 22b, 865 (1967).

Somit ist das Ergochrom-Ringsystem in formaler und – wie vermutet werden konnte – auch in biogenetischer Hinsicht ein „*seco*-Anthrachinon“. Die Dimeri-



sierung der „*seco*-Anthrachinon“-Hälften zum Ergochrom sollte durch Phenoloxidation in *p*- oder *o*-Stellung zur phenolischen Hydroxygruppe möglich sein.



Durch Fütterungsversuche mit radioaktiv markiertem Acetat^[54] und Emodin (28)^[55] konnte gezeigt werden, daß diese biogenetische Hypothese richtig ist.

Für die Durchführung der Isotopenversuche war es zunächst wichtig zu wissen, ob der Mutterkornpilz auch dann alle Ergochrome bildet, wenn er nicht auf der Roggenpflanze parasitiert, sondern auf einer synthetischen Nährlösung wächst. Hierdurch würde sichergestellt, daß es sich bei den Mutterkorn-Farbstoffen um echte Stoffwechselprodukte des Pilzes handelt, zu deren Biosynthese es keiner Mitwirkung der Roggenpflanze bedarf. Außerdem können Fütterungsversuche mit markierten Vorstufen an Flüssigkeitskulturen viel einfacher durchgeführt werden. Glücklicherweise fanden sich Stämme des Mutterkornpilzes, die nach Züchtung auf Mannit-Rohrzuckerlösung^[56] ein tiefrotes Mycel bildeten, das alle Ergochrome sowie Endocrocin und Clavorubin enthielt. Somit synthetisiert der Mutterkornpilz in Flüssigkeitskulturen dieselben Farbstoffe wie auf der Roggenpflanze. Das ist bemerkenswert und bei den Mutterkorn-Alkaloiden keineswegs immer der Fall^[57].

In drei Versuchen wurde an gut angewachsene Flüssigkeitskulturen des Mutterkornpilzes Natriumacetat verfüttert, das in der Carboxygruppe mit ¹⁴C und in

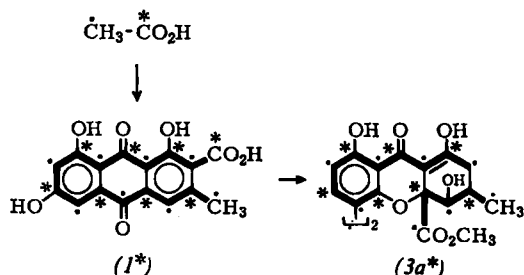
[54] B. Franck, F. Hüper, D. Gröger u. D. Erge, Angew. Chem. 78, 752 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 728 (1966); Chem. Ber. 101, 1954 (1968).

[55] D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch u. F. Hüper, Chem. Ber. 101, 1970 (1968).

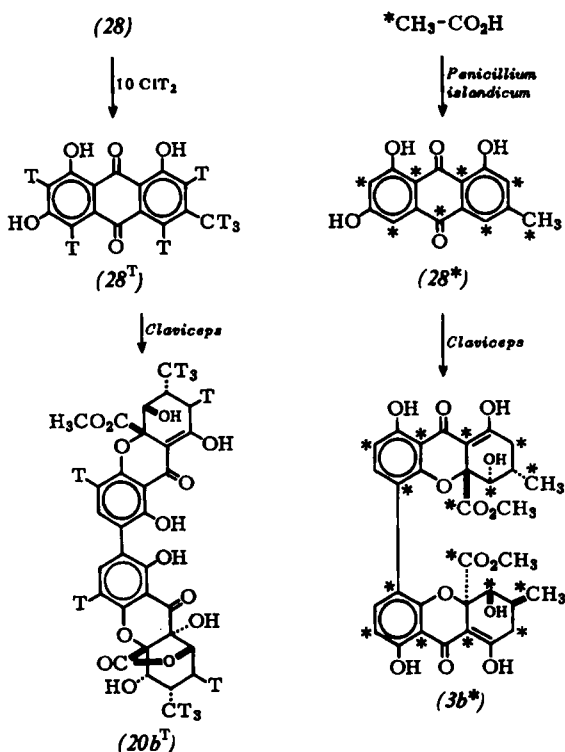
[56] D. Gröger, Arch. Pharmaz. 292, 389 (1959); D. Gröger u. D. Erge, Planta med. 9, 471 (1961).

[57] A. Stoll, A. Brack, H. Kobel, H. Hofmann u. R. Brunner, Helv. chim. Acta 37, 1815 (1954).

der Methylgruppe mit ^{14}C bzw. ^3H markiert war. Der Abbau der nach weiterem Wachstum geernteten Ergochrome [z. B. ($3a^*$)] ergab die Radioaktivitätsverteilung, die zu erwarten ist, wenn die Farbstoffe aus Essigsäure über Endocrocin (1^*) oder Emodin und deren oxidative Ringöffnung entstehen.



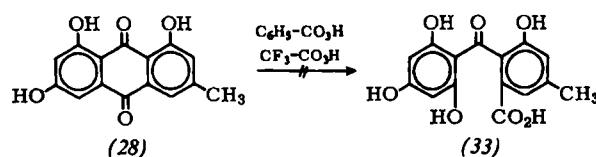
Einen direkten Beweis für die Ergochrom-Biosynthese aus Anthrachinonen lieferte die Verfütterung von Emodin, das im einen Versuch mit ^{14}C und im anderen mit Tritium markiert war. Das tritiummarkierte Emodin wurde durch Wilzbach-Tritierung mit 10 Ci Tritiumgas, das ^{14}C -markierte durch Verfüttern von [$2\text{-}^{14}\text{C}$]-Natriumacetat an den Pilz *Penicillium islandicum* und anschließende Isolierung des biosynthetisch gebildeten, radioaktiven Emodins gewonnen. Der von *Gatenbeck* [52] aufgeklärten Biosynthese des Emodins entsprechend sind die radioaktiven Kohlenstoffatome des aus [$2\text{-}^{14}\text{C}$]-Natriumacetat gebildeten Emodins (28^*) abwechselnd mit unmarkierten angeordnet. Nach Verfüttern der markierten Emodine (28^T) und (28^*) an *Claviceps* konnten die radioaktiven Ergochrome BC ($20b^T$) und BB ($3b^*$) (Einbauverhältnis 1,2 bzw. 0,5%) sowie weitere Ergochrome isoliert werden. Aus deren durch chemischen Abbau bestimmter Radioaktivitätsverteilung geht eindeutig hervor, daß das jeweilige markierte Emodin komplett und unter Ringöffnung in die Ergochrome übergeht.



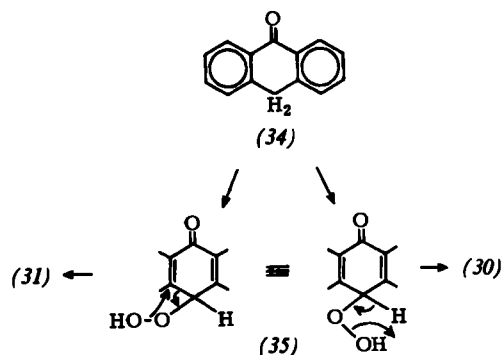
9. Modellversuche zur Ergochrom-Biosynthese

Rätselhaft war die oxidative Ringöffnung eines Anthrachinons während der Ergochrom-Biosynthese. Energetische Reagentien wie Chromsäure oder starke Basen bewirken zwar eine Aufspaltung des chinoiden Ringes, diese führt jedoch stets weiter zur Halbierung des Moleküls [58, 59]. Es ist auch erstaunlich, daß der Verlauf des biologischen Abbaues der natürlichen Anthrachinone unbekannt blieb, während deren Biosynthese weitgehend aufgeklärt werden konnte [52, 53]. Da Anthrachinone in der Natur in großer Menge entstehen – die Trockenmasse mancher weit verbreiteten Mikroorganismen enthält 20–30 Gew.-% Anthrachinone [60] –, eine Anhäufung aber nur an wenigen Stellen beobachtet wurde [61], muß es einen intensiven biologischen Abbau geben. Dieser ist auch in pharmakologischer Hinsicht von Interesse, da mehrere Anthrachinone als Medikamente verwendet werden.

Nach diesen Überlegungen wurde zunächst das Verhalten von 20 Hydroxyanthrachinonen, darunter Emodin (28) und Endocrocin (1), gegenüber Persäuren unter den Bedingungen der Baeyer-Villiger-Oxidation systematisch untersucht [62]. Obwohl Benzophenon dabei glatt gespalten wird, erwiesen sich alle untersuchten Anthrachinone als inert. Eine Reaktion dieses Typs ist somit für den Stoffwechsel wenig wahrscheinlich.



Sehr wohl käme dagegen die oxidative Ringöffnung eines Anthrons (34) in Betracht. Anthrone sind Vorstufen der Anthrachinone bei deren Biosynthese aus Acetateinheiten und könnten auch leicht durch Reduktion von Anthrachinonen gebildet werden. Nach einer von *Money* [63] im Zusammenhang mit der Biosynthese anderer Naturstoffe geäußerten Hypothese sollte aus einem Anthron (34) durch Autoxidation das Hydroperoxid (35) entstehen, das danach unter Umlagerung ein Benzophenon-Derivat (31) bildet.



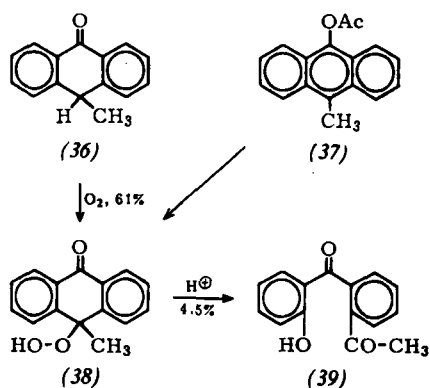
[58] Y. Asahina u. F. Fuzikawa, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1558 (1935).

[59] G. A. Swan, J. chem. Soc. (London) 1948, 1408.

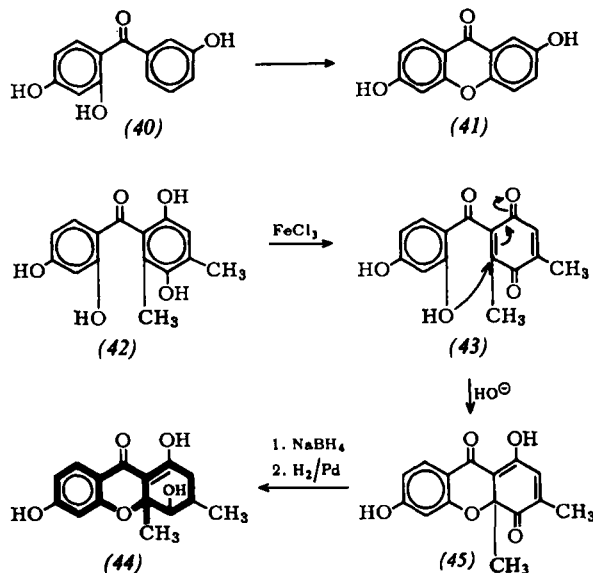
[60] R. H. Thomson: Naturally occurring Quinones. Butterworth, London 1957.

[61] A. Treibs u. H. Steinmetz, Liebigs Ann. Chem. 506, 171 (1933).

Versuche, diese Hypothese am unsubstituierten Anthron (34) experimentell zu verwirklichen, hatten zunächst nicht zum Ziel geführt [62,63], da das sehr unbeständige Anthronhydroperoxid (35) schon bei seiner Darstellung zum Anthrachinon (30) dehydratisiert. Als beständig erwies sich dagegen das noch nicht beschriebene 10-Methylanthronhydroperoxid (38), welches sich durch Autoxidation von 10-Methylanthon (36) bei Gegenwart von Azo-diisobutyronitril mit guter Ausbeute kristallisiert gewinnen ließ [62]. (38) entstand auch durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf 10-Methylanthranylacetat (37) und anschließende Autoxidation [62,64]. Das 10-Methylanthronhydroperoxid konnte in Eisessig/verdünnter Schwefelsäure unter Ringöffnung zum 2-Hydroxy-2'-acetylbenzophenon umgelagert werden. Diese protonenkatalysierte Reaktion dürfte wie die analoge Umlagerung des Cumolhydroperoxids verlaufen. Damit gelang erstmalig eine oxidative Ringöffnung eines Anthrons, die als Modellreaktion für biogenetische Umwandlungen in Betracht kommt.



Der zweite Schritt der Ergochrom-Biosynthese aus Anthrachinonen besteht im Ringschluß eines Hydroxybenzophenons zum Xanthon-Derivat. Er könnte wie eine Phenoloxidation ablaufen. So erhielten Lewis und Warrington [66] in hoher Ausbeute 2,6-Dihydroxyxanthon (41), als sie das Trihydroxybenzophenon (40) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) oxidierten. Auf ähnliche Weise ließ sich aus 2,5,2',4'-Tetrahydroxy-4,6-dimethylbenzophenon (42) das Kondensationsprodukt (44) darstellen [67], welches das vollständige Grundgerüst einer Molekülhälfte der Secalonsäuren (kräftig gezeichnet) (3) enthält. Hierbei liefert die Oxidation mit Eisen(III)-chlorid zunächst das kristalline *p*-Chinon (43), das alkalikatalysiert zum Dienon (45) kondensiert. Anschließende Reduktion und katalytische Hydrierung ergeben (44).



10. Schlußbetrachtung

Durch die Untersuchungen der letzten Jahre konnten den Mutterkorn-Alkaloiden zwölf Mutterkorn-Farbstoffe gegenübergestellt werden. Zehn dieser Farbstoffe, die Ergochrome, verdanken ihre Biosynthese einer chemisch und im Stoffwechsel bisher unbekannten oxidativen Ringöffnung von Anthrachinonen, die in der Natur aus Acetateinheiten hervorgehen. Der Mutterkornpilz erweist sich hiermit erneut als ein Organismus, der sich durch große Mannigfaltigkeit der Produkte und Reaktionen seines Stoffwechsels auszeichnet. Da die an ihm gewonnenen Erkenntnisse wahrscheinlich auch für andere Organismen gelten [68], kann der Mutterkornpilz als ein besonders lohnendes Studienobjekt für biogenetische Zusammenhänge angesehen werden.

An den hier behandelten Ergebnissen haben mehrere Arbeitskreise und Kollegen entscheidend mitgewirkt. So wurden die Fütterungsversuche gemeinsam mit Doz. Dr. Gröger und Dr. Erge vom Institut für Biochemie der Pflanzen der Deutschen Akademie der Wissenschaften in Halle/Saale durchgeführt [54,55]; Prof. Dr. S. Shibata, Universität Tokio, Doz. Dr. G. Snatzke, Universität Bonn, und der Firma Carl Zeiß, Oberkochen, sind Messungen von Rotationsdispersion und Circular dichroismus zu verdanken. Ganz besonderer Dank gilt meinen in den Literaturzitate genannten Mitarbeitern, die sich an den Universitäten Göttingen und Kiel an der Erforschung der Mutterkorn-Farbstoffe beteiligten. Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, großzügig gefördert. Der Stiftung Volkswagenwerk sei auch an dieser Stelle für die Bereitstellung eines Massenspektrometers gedankt. Die Dr. Schwarz Arzneimittelfabrik, Monheim, spendete wertvolles Drogenmaterial.

Eingegangen am 24. Juli 1968 [A 690]

[62] B. Franck, V. Radtke u. U. Zeidler, Angew. Chem. 79, 935 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 952 (1967); V. Radtke, Dissertation, Universität Kiel, 1968.

[63] T. Money, Nature (London) 199, 592 (1963).

[64] Bei dieser Reaktion wird nicht wie von Julian, Cole u. Diemer irrtümlich angenommen [65] das transannulare Peroxid gebildet.

[65] P. L. Julian, W. Cole u. G. Diemer, J. Amer. chem. Soc. 67, 1721 (1945).

[66] J. R. Lewis u. B. H. Warrington, J. chem. Soc. (London) 1964, 5074.

[67] U. Zeidler, Dissertation, Universität Kiel, 1969.

[68] In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß die Secalonsäuren A (3a) und C (3c) von I. Yosioka, Universität Osaka, (persönliche Mitteilung) kürzlich auch aus der Flechte *Parmelia entothelochroa* isoliert wurden.