

Umlagerung des Hydroperoxids (6) (konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Aceton}$ , 3 h,  $20^\circ\text{C}$ ) ergab mit 50% Ausbeute – Umlagerung des Endoperoxids (5a) über das intermediäre (6) mit 70% Ausbeute ein kristallisiertes 3:4-Gemisch der isomeren Seco-anthraquinone (2b) und (3b). Die Komponenten wurden nach Esterverseifung chromatographisch getrennt (PSC: Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=19:1$ ) und wieder verestert ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ). (2b),  $\text{Fp}=162^\circ\text{C}$  und (3b),  $\text{Fp}=157^\circ\text{C}$ , wurden durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie identifiziert<sup>[5]</sup>.

Analog zu (5a) konnten mit Ausbeuten bis 80% die Endoperoxide (5b) und (5c) aus natürlichen sowie (5d) und (5e) aus synthetischen Hydroxyanthrachinonen gewonnen und in Seco-anthraquinone übergeführt werden<sup>[5]</sup>. Damit eröffnen sich aussichtsreiche Wege für einfache Naturstoffsynthesen.

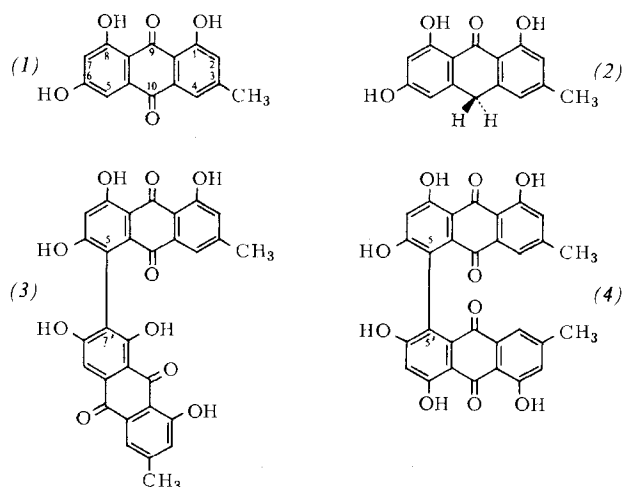
Eingegangen am 29. September 1975 [Z 321 a]

- [1] Pilzinhaltsstoffe, 26. Mitteilung. – 25. Mitteilung: H. Fujimoto, H. Flasch u. B. Franck, Chem. Ber. 108, 1224 (1975).  
 [2] R. H. Thomson: Naturally Occurring Quinones. Academic Press, London 1971, S. 1 und 367; W. B. Turner: Fungal Metabolites. Academic Press, London 1971, S. 74.  
 [3] B. Franck, F. Hüper, D. Gröger u. D. Erge, Chem. Ber. 101, 1954 (1968); B. Franck u. H. Flasch, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 151 (1973).  
 [4] S. Gatenbeck u. L. Malmström, Acta Chem. Scand. 23, 3493 (1969).  
 [5] Alle erstmalig dargestellten Verbindungen sind durch Elementaranalysen und spektroskopische Daten charakterisiert.

## Biomimetische Synthese des Skyrins<sup>[1][\*\*]</sup>

Von Burchard Franck, Rabi Chahin, Hans-Georg Eckert, Rainer Langenberg und Volker Radtke<sup>[\*]</sup>

Skyrin (4), das Hauptpigment des toxischen Reispilzes *Penicillium islandicum*, ist eine mögliche<sup>[2]</sup> und z.T. erwiesene<sup>[3]</sup> Biosynthese-Vorstufe von fast 40 strukturverwandten Mycotoxinen<sup>[4, 5]</sup> aus Schimmelpilzen und Flechten. Es kann, wie Versuche mit markierten Verbindungen zeigten<sup>[3, 6]</sup>, in der Pilzzelle aus Emodin (1) hervorgehen, wobei eine Kondensation nach dem Mechanismus der Phenoloxidation wahrscheinlich ist. Wir berichten hier über die erste biomimetische Synthese des Skyrins (4) aus Emodin (1) und Emodinanthon (2) durch chemische Oxidation.



[\*] Prof. Dr. B. Franck, Dr. R. Chahin, Dr. H.-G. Eckert, Dipl.-Chem. R. Langenberg und Dr. V. Radtke  
 Organisch-Chemisches Institut der Universität  
 44 Münster, Orléans-Ring 23

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen unterstützt.

Oxidation des Emodins (1) mit  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  im Molverhältnis 1:4 (0.06 N NaOH, 2 h,  $20^\circ\text{C}$ ) ergab zunächst mit 30% Ausbeute<sup>[7]</sup> als einziges isolierbares Oxidationsprodukt das amorphe, bis  $360^\circ\text{C}$  nicht schmelzende 5,7'-Bisemodinyl (3); MS:  $m/e=538$  (15%,  $\text{M}^+$ ); UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}=445$ , 288, 254, 220 nm; IR (KBr): 1680, 1630 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Es wurde als kristallisiertes Hexamethyl- ( $\text{Fp}=285\text{--}287^\circ\text{C}$ ) und Hexaacetyl-Derivat ( $\text{Fp}=153^\circ\text{C}$ ) und durch Auswertung von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie  $\text{pK}_a$ -Messungen (80% wäbr. Dimethylformamid) identifiziert<sup>[8, 9]</sup>.

Um durch Isotopenverdünnungsanalyse festzustellen, ob das gesuchte Skyrin (4) in geringer Menge möglicherweise doch entstand, wurde die Oxidation mit biosynthetisch gewonnenem<sup>[11]</sup>  $[\text{U-}^{14}\text{C}]$  Emodin (1) wiederholt. Zumischen von inaktivem Skyrin (4) zum Oxidationsgemisch, Rückisolierung und mehrfache, intensive chromatographische Reinigung bis zur konstanten Radioaktivität (a) Kieselgel G mit Weinsäure imprägniert,  $\text{CHCl}_3+2\% \text{CH}_3\text{OH}$ ; b) acetyliertes Polyamid 6-Ac (Macherey, Nagel u. Co.), 80% wäbr.  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ergab radioaktives Skyrin (4). Aus seinem  $^{14}\text{C}$ -Gehalt ergab sich, daß  $[\text{U-}^{14}\text{C}]$  Emodin (1) bei der Oxidation mit 0.28% Ausbeute in Skyrin (4) übergeführt wurde, womit dessen Bildung durch Phenoloxidation in vitro nachgewiesen ist.

Die Bildung des 5,7'-Bisemodinyls (3) als Hauptprodukt der Emodin-Oxidation läßt eine sterische Hinderung der 5-Position des Emodins (1) durch die zum Ringgerüst koplanaren n-Orbitale des Carbonylsauerstoffs an C-10 erkennen, die im Emodinanthon (2) verringert sein sollte. Als dementsprechend das aus Emodin (1) leicht darstellbare (2) der  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ -Oxidation unterworfen wurde, ließ sich nach chromatographischer Auftrennung (PSC, s.o.) neben (3) (1.0%) und höher kondensierten Produkten mit 1.2% Ausbeute kristallisiertes Skyrin (4) ( $\text{Fp}=360^\circ\text{C}$ , Zers.) isolieren, das auch als Hexamethyläther charakterisiert wurde<sup>[8]</sup>.

Diese Ergebnisse zeigen, daß Skyrin (4) durch Phenoloxidation aus Emodin (1) – und mit 4.3mal höherer Ausbeute aus Emodinanthon (2) – gebildet wird. Ein solcher Kondensationsmechanismus kann somit auch für die Skyrin-Biosynthese in Betracht gezogen werden. Bisherige negative Versuche, Skyrin durch Emodin-Oxidation darzustellen<sup>[10]</sup>, waren bereits Anlaß, für die Biosynthese des Skyrins (4) aus Emodin (1) einen alternativen, nicht oxidativen Mechanismus anzunehmen<sup>[4]</sup>.

Eingegangen am 29. September 1975 [Z 321 b]

- [1] Pilzinhaltsstoffe, 27. Mitteilung. – 26. Mitteilung: B. Franck u. B. Berger-Lohr, Angew. Chem. 87, 845 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, Nr. 12 (1975).  
 [2] W. B. Turner: Fungal Metabolites. Academic Press, London 1971, S. 74.  
 [3] H. Backhaus, Dissertation, Universität Münster 1974; M. Rolf, Dissertation, Universität Münster 1974.  
 [4] N. Takeda, S. Seo, Y. Ogihara, U. Sankawa, I. Iitaka, I. Kitagawa u. S. Shibata, Tetrahedron 29, 3703 (1973).  
 [5] B. Franck u. H. Flasch, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 151 (1973).  
 [6] U. Sankawa, Y. Ebizuka u. S. Shibata, Tetrahedron Lett. 1973, 2125.  
 [7] Nach systematischen Versuchen war  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  folgenden Oxidationsmitteln hinsichtlich der Bildung von Bisemodinylen überlegen:  $\text{VOCl}_3$ , DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon),  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CrO}_3$ .  
 [8] Die beschriebenen Verbindungen sind durch Elementaranalysen und spektroskopische Daten charakterisiert.  
 [9] (3) ist nach IR- und UV-Spektren mit einem von Ikekawa [10] aus Emodin (1) durch Autoxidation mit 5% Ausbeute erhaltenen Produkt identisch. Die von diesem Autor angenommene Struktur eines 5,4'-Bisemodinyls kann aufgrund der jetzt verfügbaren spektroskopischen Daten zugunsten von (3) ausgeschlossen werden.  
 [10] T. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull. 11, 749 (1963).  
 [11] D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch u. F. Hüper, Chem. Ber. 101, 1970 (1968).