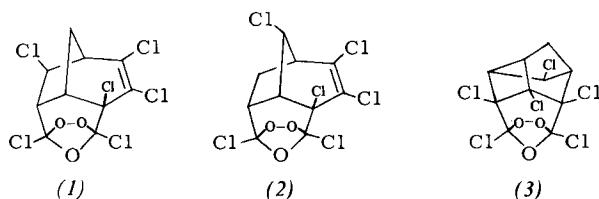


Ozonolyse von 1,2-Dichloracenaphthylen

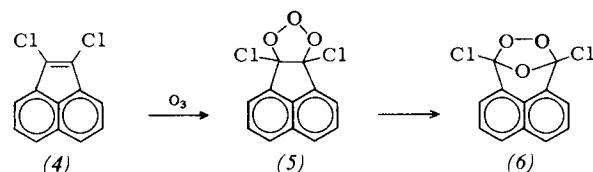
Von Helmut Seltzer, Siegmar Gäß und Friedhelm Korte^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Ozonolyse von Olefinen erhält man monomere Normalozonide (1,2,4-Trioxolane), wenn die Cycloaddition des Carbonyloxids ($>\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$) an die Carbonylverbindung erfolgreich mit anderen Stabilisierungsreaktionen konkurrieren kann. Dabei spielen die Aktivität der Carbonylfunktion und die Lebensdauer des Carbonyloxids eine wesentliche Rolle^[1]. Befinden sich beide Gruppen in einem Molekül, so wird die Cycloaddition als intramolekulare Reaktion bevorzugt, besonders dann, wenn sich die beiden Gruppen nach der Cycloreversion des Primärozonids (1,2,3-Trioxolan) räumlich nicht weit voneinander entfernen können. In Einklang damit werden die chlorhaltigen Ozonide (1), (2) und (3) in hoher Ausbeute aus den entsprechenden Chlorolefinen gebildet^[2], während die Ozonisierung von *trans*-2,3-Dichlor-2-butene nur geringe Mengen an Produkten ergibt, die auf ein 3,5-Dichlor-1,2,4-trioxolan zurückzuführen sind^[3].



Auch bei 1,2-Dichloracenaphthylen (4) sollte aus sterischen Gründen die Bildung eines monomeren Ozonids begünstigt sein. Ozonisiert man (4) bei 0 °C in inertem Lösungsmittel, so lassen sich aus dem Reaktionsgemisch zwei stabile O₃-Additionsverbindungen durch Chromatographie an Silicagel isolieren. Aufgrund der Analysendaten werden für die farblosen, kristallinen Substanzen^[4] die Strukturen (5) und (6) vorgeschlagen.



Nach dem Molekulargewicht (268, kryoskopisch in Benzol) sowie spektroskopischen Daten ist Verbindung (6) (1,4-Dichlor-1,4-epoxy-1*H*,4*H*-naphtho[1,8-de][1,2]dioxepin) ein monomeres Ozonid. Das EI-Massenspektrum zeigt das Molekülion mit der für zwei Cl-Atome charakteristischen Isopenverteilung bei *m/e*=268. Im IR-Spektrum erscheinen Banden bei 1040 und 1090 cm⁻¹, die für die C—O-Valenzschwingungen von 1,2,4-Trioxolanan typisch sind^[5]. Für den symmetrischen Bau des Moleküls spricht die Zahl von sieben ¹³C-NMR-Signalen zwischen $\delta=120.42$ und 133.40 ([D₆]Aceton, TMS).

Das ¹³C-NMR-Spektrum von (5) weist die gleiche Linienzahl zwischen $\delta=116.39$ und 136.97 (CDCl₃, TMS) auf. Die beobachtete Hochfeld-Verschiebung des Trioxolankohlen-

stoffs in (5) ($\delta=116.39$) verglichen mit (6) ($\delta=120.42$) wird analog bei Trioxolanprotonen in den Primär- und Normalozoniden von *cis*- und *trans*-Alkenen gefunden^[6]. Sowohl das Molekulargewicht (266, kryoskopisch in Benzol) als auch das FD-Massenspektrum (*m/e*=268, 2 Cl, *M*⁺) von (5) deuten auf ein monomeres Ozonid hin.

Zur weiteren Unterscheidung zwischen Primärozonid und Normalozonid kann einerseits die größere thermische Stabilität von (6), andererseits das unterschiedliche Verhalten von (5) und (6) gegenüber Tetracyanethylen (TCNE) herangezogen werden^[7]. Während (5) in Gegenwart von TCNE nach kurzer Zeit dünnsschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist, erscheint (6) unverändert^[8]. Wesentlich für die Zuordnung ist die unter Ozonolysebedingungen gefundene Reaktionsfolge (5)→(6) (DC-Nachweis).

Das Ozonid (6) zerfällt unter den Versuchsbedingungen langsam, und es entsteht 1,8-Naphthalindicarbonsäureanhydrid^[9], das nach Ozonisierung von (4) aus dem Reaktionsgemisch in über 70% Ausbeute isoliert werden kann.

Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von 2.2 g (4) in 150 ml Dichlormethan wird bei 0 °C so lange mit Ozon behandelt, bis die Gelbfärbung verschwunden ist. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der farblose, kristalline Rückstand säulenchromatographisch bei -7 °C an Silicagel (Laufmittel: *n*-Hexan/Benzol 1:1) getrennt. Die Reinheit der Fraktionen wird durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert (DC-Fertigplatten: Kieselgel 60, Merck; Laufmittel: *n*-Hexan/Benzol 1:1; die Substanzflecke *R*_f=0.27 (5) und *R*_f=0.51 (6) färben sich beim Ansprühen mit Diphenylamin dunkelgrau). Man erhält 180 mg (6.7%) (5) und 260 mg (9.7%) (6).

Eingegangen am 23. Januar 1980 [Z 475]

[1] R. Criegee, Angew. Chem. 87, 765 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 745 (1975), zit. Lit.

[2] S. Gäß, S. Nitz, H. Parlar, F. Korte, Angew. Chem. 88, 479 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 433 (1976); Chem. Ber. 111, 1440 (1978); Verbindung (3) wird bei der Ozonolyse von 3a,4,5,5a,5b,6-Hexachlor-1a,2,3,3a,5a,5b-hexahydro-1,3-methano-1*H*-cyclobutag[*h*]pentalen in 65% Ausbeute erhalten; *Fp*=126–128 °C, ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): $\delta=120.19$, 122.01 (Trioxolan-C-Atome).

[3] K. Griesbaum, P. Hofmann, J. Am. Chem. Soc. 98, 2877 (1976).

[4] Die Elementaranalysen ergeben zufriedenstellende Werte.

[5] P. S. Bailey: Ozonation in Organic Chemistry, Vol. I. Academic Press, New York 1978, zit. Lit.

[6] L. J. Durham, F. L. Greenwood, J. Org. Chem. 33, 1629 (1968).

[7] R. Criegee, P. Günther, Chem. Ber. 96, 1564 (1963).

[8] Der Befund, daß (6) bei der Ozonolyse von (4) in Gegenwart von TCNE nicht aber bei der Reaktion von (5) mit TCNE gebildet wird, ist zu erklären, wenn unterschiedliche Reaktionsverläufe angenommen werden.

[9] Aus dem stabileren Ozonid (1) wird durch Photolyse ($\lambda>290$ nm) in CCl₄ 2,3,4,6-Tetrachlorbicyclo[3.2.1]oct-3-en-2,7-dicarbonsäureanhydrid (*Fp*=198–200 °C) in guter Ausbeute gebildet.

Sequenzanalyse der Ergochrom-Biosynthese durch Konkurrenz-Inkorporation^[**]

Von Burchard Franck, Gerhard Bringmann und Georg Flohr^[**]

Der Nachweis alternativer Zwischenstufen ist wichtig für das Verständnis von Naturstoff-Biosynthesen und für die

[*] Prof. Dr. B. Franck, Dr. G. Bringmann
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

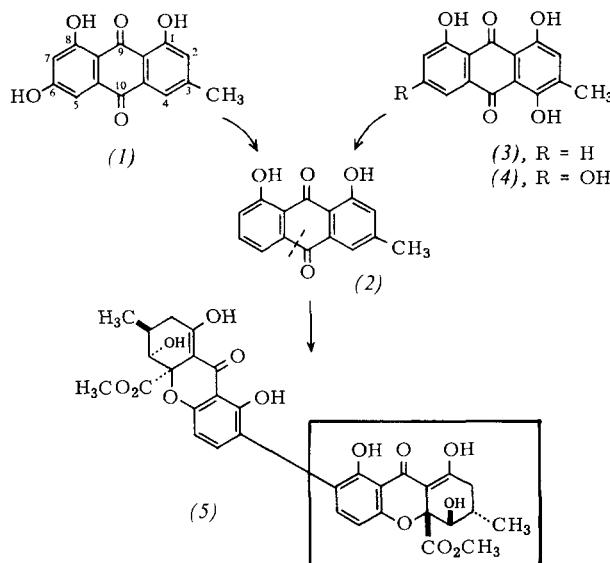
Dr. G. Flohr
Unilever-Forschungslaboratorium
Behringstraße 154, D-2000 Hamburg-Altona

[**] Pilzhaltstoffe, 30. Mitteilung. – 29. Mitteilung: B. Franck, H. Backhaus, M. Rolf, Tetrahedron Lett. 1980, 1185.

[*] Prof. Dr. F. Korte, Dr. H. Seltzer, Dr. S. Gäß
Institut für Ökologische Chemie der
Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München
D-8050 Freising-Attached
und Lehrstuhl für Ökologische Chemie, Institut für Chemie,
der Technischen Universität München
D-8050 Freising-Weihenstephan

Entwicklung biomimetischer Synthesen. Durch Konkurrenz-Inkorporation^[1] konnten wir bei der Biosynthese der Mycoxine vom Ergochrom-Typ^[2], z. B. von Secalonsäure D (5), alternative Zwischenstufen nachweisen und einer aufschlußreichen Sequenz zuordnen.

Ergochrome entstehen durch oxidative Ringöffnung^[2,3] des Anthrachinons Emodin (1), eines Schlüsselbausteins der Naturstoff-Biosynthese^[4]. Hierbei muß eine Hydroxygruppe von C-6 eliminiert und eine zusätzliche an C-4 eingeführt werden. Neben Emodin (1) kamen daher die natürlichen



Anthrachinone Chrysophanol (2), Islandicin (3) und Catenaarin (4), deren Hydroxygruppenanordnung ganz oder teilweise derjenigen einer Molekülhälfte von (5) (eingerahmt) ähnelt, als Zwischenstufen in Betracht.

Für die Konkurrenz-Inkorporationen wurden Paare aus biosynthetisch gewonnenem, uniform markiertem [^{14}C]Emodin (1) und einem der [^{14}C]Anthrachinone (1) bis (4)^[5] an den Schimmelpilz *Penicillium oxalicum*^[6] verfüttert. Nach Isolierung und Reinigung von (5) bis zur konstanten Radioaktivität wurde das $^{3}\text{H}/^{14}\text{C}$ -Verhältnis im Szintillationszähler bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Konkurrenz-Inkorporation der radioaktiven Anthrachinone (1) bis (4) in Secalonsäure D (5) durch *Penicillium oxalicum* [a].

| Ver- such | Anthrachinon | Spez. Einbau [b] [%] | a/b |
|--------------|--|----------------------------|-------|
| 1 | a) [^{14}C]Emodin (1) | 0.432 | 1.03 |
| | b) [^{3}H]Emodin (1) | 0.418 | |
| 2 | a) [^{14}C]Chrysophanol (2) | 3.42 | 3.56 |
| | b) [^{3}H]Emodin (1) | 0.96 | |
| 3 | a) [^{14}C]Islandicin (3) | 0.163 | 0.301 |
| | b) [^{3}H]Emodin (1) | 0.541 | |
| 4 | a) [^{14}C]Catenaarin (4) | 0.008 | 0.022 |
| | b) [^{3}H]Emodin (1) | 0.37 | |

[a] ATCC 10476. [b] Spezifische Radioaktivität der isolierten Secalonsäure D (5) dividiert durch die des verfütterten Anthrachinons sowie durch die Anzahl der Anthrachinon-Moleküle, die in (5) eingebaut werden können $\times 100$.

Wie Versuch 1 zeigt, verliert [^{3}H]Emodin (1) bei der Umwandlung in (5) durch den Schimmelpilz nicht mehr als 3% seiner überwiegend in der Methylgruppe befindlichen Tritium-Radioaktivität. Es ist daher als Bezugsverbindung für Konkurrenz-Inkorporationen gut geeignet. Aus den auf

Emodin (1) bezogenen Einbauwerten (Verhältnis a/b) der weiteren Versuche geht signifikant und unbeeinträchtigt von Schwankungen der Enzymaktivität verschiedener Versuchsansätze hervor, daß Chrysophanol (2) (Versuch 2) 3.6 mal besser als (1) und 11.8 mal besser als (3) (Versuch 3) in (5) inkorporiert wird. Dagegen ist (4) (Versuch 4) als Biosynthese-Vorstufe auszuschließen^[7].

Diese Befunde ermöglichen die Schlußfolgerung, daß Emodin (1) und Islandicin (3) über Chrysophanol (2) in die Ergochrome, z. B. (5), umgewandelt werden. Die Hydroxygruppe an C-4 wird somit nach der oxidativen Ringöffnung eingeführt, die der Dimerisierung vorausgeht^[3,8]. Die bevorzugte Eignung von (2) für präparativ nützliche, biomimetische Ringöffnungsreaktionen ist bereits bekannt^[9].

Eingegangen am 20. März 1980 [Z 466 a]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 518-82-1 / (2): 481-74-3 / (3): 476-56-2 / (4): 476-46-0 / (5): 35287-69-5.

[1] B. Franck, G. Fels, G. Ufer, Angew. Chem. 89, 677 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 652 (1977).

[2] B. Franck, H. Flasch, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 30, 151 (1973).

[3] B. Franck in P. S. Steyn: The Biosynthesis of Mycotoxins. Academic Press, New York, im Druck.

[4] B. Franck, Angew. Chem. 91, 453 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 429 (1979).

[5] [^{14}C]Islandicin (3) und [^{14}C]Catenaarin (4) ließen sich mit *Penicillium islandicum* (ATCC 10127) bzw. *Helminthosporium catenarium* (CBS 191.29) aus [^{14}C]Acetat direkt gewinnen. [^{3}H] und [^{14}C]Emodin (1) sowie [^{14}C]Chrysophanol (2) wurden aus [^{3}H]Acetat bzw. [^{14}C]Acetat mit *Penicillium islandicum* (CBS 338.48) und *Talaromyces wortmannii* (ATCC 10517) durch reduktive und alkalische Spaltung der zunächst gebildeten Bis-anthrachinonyle Skyrin und Rugulosin erhalten (ATCC: American Type Culture Collection; CBS: Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, Holland).

[6] P. S. Steyn, Tetrahedron 26, 51 (1970).

[7] Da bisher keines der Anthrachinone (1) bis (4) in Kulturen Ergochrom bildender Schimmelpilze gefunden wurde, dürften deren Einbauwerte nicht wesentlich durch unterschiedliche Poolgrößen bestimmt sein.

[8] I. Kubane, L. C. Vining, Tetrahedron Lett. 1978, 1379.

[9] B. Franck, B. Berger-Lohr, Angew. Chem. 87, 845 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 818 (1975).

Citreoviridine aus *Aspergillus terreus*^[**]

Von Burchard Franck und Henning-Peter Gehrken^[†]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Das schwere Nervenstörungen bewirkende Mycotoxin Citreoviridin (1a) ist Urheber der in Ostasien epidemieartig auftretenden „Cardiac Beriberi“^[1]. Seine den Aflatoxinen vergleichbare akute Toxizität wird durch Hemmung der mitochondrialen ATP-Synthetasen verursacht^[2]. (1a) wurde bisher in verschimmeltem Reis sowie in *Penicillium citreoviride* und verwandten *Penicillium*-Arten gefunden^[3].

Wir isolierten Citreoviridin (1a) und weitere, bisher unbekannte Abkömlinge dieses Strukturtyps aus dem Schimmelpilz *Aspergillus terreus*, einem der im Erdboden, auf Getreidearten und zuckerhaltigen Nahrungsmitteln meistverbreiteten Organismen, der auch biotechnologisch verwendet wird^[4]. Es verdient besondere Beachtung, daß das Auftreten des zu den gefährlichsten Mycotoxinen gehörenden Citreoviridins somit nicht auf ostasiatische Schimmelpilze beschränkt ist, und daß die Citreoviridin-Bildung durch Stämme des *Aspergillus terreus* extrem hohe Werte – bis zu 2%

[†] Prof. Dr. B. Franck, Dr. H.-P. Gehrken
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

[**] Pilzhaltstoffe, 31. Mitteilung. – 30. Mitteilung: B. Franck, G. Bringmann, G. Flohr, Angew. Chem. 92, 483 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 6 (1980).