

ANGEWANDTE
CHEMIE © WILEY-VCH

Vom Photosensibilisator Hypericin zum Photorezeptor Stentorin – die Chemie der Phenanthropylenchinone

Heinz Falk*

Die Beschäftigung mit der Naturstoffklasse der hydroxy- und zum Teil alkylsubstituierten Phenanthropylenchinone geht hinsichtlich ihrer chemischen Aspekte fast ein halbes Jahrhundert zurück. Diese Naturstoffe erlebten im letzten Jahrzehnt eine Renaissance, als sich herausstellte, daß einer von ihnen, das Hypericin aus dem Johanniskraut, nicht nur fraßabwehrende, sondern auch antivirale, phototherapeutisch nutzbare und sedative Eigenschaften hat. Daß sich von diesem Photosensibilisator der Bogen im Bereich der Phenanthropylenchi-

none bis hin zu photosensorischen Pigmenten von Protozoen wie dem Stentorin spannt, hat ebenfalls zur Renaissance dieser Verbindungen beigetragen. Aber es ist auch eine Fülle von chemischen und physikalischen Problemen, welche die Neugier der Forscher angespornt hat, sich detailliert mit den Phenanthropylenchinonen auseinanderzusetzen. Dies betrifft in erster Linie die Vernetzung von Tautomerie-, Dissoziations-, Konformations- und Assoziations-Gleichgewichten und die dadurch verursachte strukturelle Komplexität. Dieser Auf-

satz möchte auf der Grundlage der interdisziplinär breit gefächerten Studien, die von der organischen Synthesekemie über die Spektroskopie bis hin zur Physiologie und Medizin reichen, vor dem Hintergrund der biologischen Gegebenheiten vor allem ein Bild der chemischen Aspekte dieser faszinierenden Verbindungsklasse zeichnen.

Stichwörter: Chinone • Chiralität • Naturstoffe • Photochemie • Tautomerie

1. Einleitung

- Unter kläglichem Blöken verenden unter der sengenden Sonne Australiens Schafe, die zuvor von einem allgegenwärtig wuchernden Unkraut, einer *Hypericum*-Art, gefressen hatten.
- Ein bösartiger Tumor bildet sich nach einer Gabe eines Inhaltsstoffes solcher Pflanzen, des Hypericins, unter der Einwirkung eines Laserstrahls zurück.
- Ein Protist wie *Stentor coeruleus* flieht mit heftigen Geißelschlägen, nachdem ein Sonnenstrahl sein Photorezeptorsystem getroffen hat.

Das chromophore System der Phenanthropylenchinone **1** (Abbildung 1) ist für all diese Wirkungen verantwortlich – mehrfach hydroxy- und zum Teil auch alkylsubstituiert liegt es sowohl den Pigmenten mit photosensibilisierender Wirkung wie auch denen der photosensorischen Systeme zugrunde.

[*] Prof. Dr. H. Falk

Institut für Chemie der Johannes Kepler Universität
A-4040 Linz (Österreich)
Fax: (+ 43) 732-2468-747
E-mail: hfalk@soft.uni-linz.ac.at

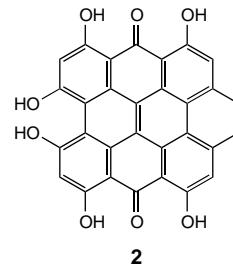
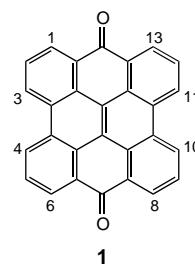


Abbildung 1. Konstitution und Bezifferung des Grundgerüsts Phenanthro[1,10,9,8-opqra]perylene-7,14-dion **1**, in der Literatur auch gelegentlich als „meso-Naphthodianthrone“ bezeichnet, und die Konstitution von Hypericin **2**.

Die Wurzeln unserer Kenntnisse über diese Substanzgruppe liegen in der Antike. Damals unterschied man bereits mehrere Arten der Gattung *Hypericum* und nutzte sie therapeutisch. Die früheste Erwähnung dürfte bei Nikandros von Kolophon im zweiten vorchristlichen Jahrhundert zu finden sein. Er empfiehlt die „Cheironswurzel“ gegen Vergiftungen durch Tiere.^[1a] Obwohl *Hypericum*-Arten weltweit, besonders aber im Mittelmeerraum und Nordafrika, verbreitet sind, findet

sich interessanterweise bei den alten Ägyptern kein Hinweis darauf, daß sie diese Pflanzen kannten oder nutzten.^[2] Weitere Erwähnungen finden sich dann im Verlauf der folgenden Epochen bei Celsus, Andromachus und Dioskorides.^[1b] Von der Zeit dieser griechischen und römischen Autoren über Galenus bis zu Paracelsus und Matthiolus^[1c] gehörte das „Johanniskraut“ ohne Unterbrechung zum Arzneimittelschatz. Seine Anwendungen waren vielfältig und reichten von magischen Praktiken bis zur Wundbehandlung und der Verwendung als Antidepressivum.^[1c,d] Seit den ersten Pharmacopöen wird *Herba hyperici* und später auch *Olio hyperici* für den Einsatz bei einer ganzen Reihe von Indikationen genannt;^[1e] es wird auch heute noch in einer breiten Palette pharmazeutischer Präparate bereitgestellt.^[1a] In jüngster Zeit wird sogar ein Einsatz gegen die Alkoholsucht diskutiert.

Die photodynamischen Wirkungen von *Hypericum* wurden zunächst zu Beginn dieses Jahrhunderts in kausalem Zusammenhang gebracht und unter dem Syndrom des „Hypericismus“ zusammengefaßt.^[3] Aber erst Mitte dieses Jahrhunderts konnte der dafür verantwortliche Inhaltsstoff, Hypericin **2** (Abbildung 1), von Brockmann aus *Hypericum perforatum* und *H. hirsutum* rein isoliert und seine Konstitution durch Totalsynthese aufgeklärt werden.^[4] Der Name „Hypericin“ war übrigens im Rahmen der erstmaligen Isolierung 1911 durch Cerny geprägt worden.^[1f] Im Anschluß an diese „klassische Periode“ trifft man in der Literatur nur selten auf Untersuchungen, die sich mit dieser Verbindungsklasse auseinandersetzen.

Die Renaissance der Beschäftigung mit Phenanthropylenchinonen begann vor etwa einem Jahrzehnt, als sich herausstellte, daß **2** ausgeprägte antivirale Wirkung zeigt und daß Photorezeptorpigmente wie Stentorin und Blepharismin, die für die Phototaxis einschlägiger Protozoen verantwortlich sind, strukturelle Analogien mit Hypericin aufweisen.^[5] Bei Untersuchungen an **2** hat sich natürlich auch die Frage nach dem Wirkungsmechanismus gestellt, wobei sich zeigte, daß die zugrundeliegende Chemie der Phenanthropylenchinone nicht so einfach und übersichtlich ist, wie eine oberflächliche Betrachtung der Konstitutionsformeln in Abbildung 1 nahelegen könnte. Mit dem vorliegenden Aufsatz soll, ausgehend von einem Überblick über das Vorkommen und die Bedeutung herausragender Vertreter dieser Verbindungsklasse, in erster Linie ein Bild der Chemie der Phenanthropylenchinone gezeichnet werden – nicht zuletzt auch, um damit anzuregen, zu ihrer Weiterentwicklung beizutragen.

2. Vorkommen und Bedeutung der Phenanthropylenchinone

2.1. Hypericin und Hypericinderivate

Hypericin **2** ist sowohl im Pflanzen- als auch im Tierreich nachgewiesen worden. Die wohl weiteste Verbreitung hat es in den über dreihundert Arten der Gattung *Hypericum* aus der Pflanzenfamilie der Guttiferae.^[1a] Es ist im Pflanzenmaterial in dunkel gefärbten Sekretbehältern enthalten (Abbildung 2) und liegt in diesen als *bay*-Hypericinat vor, wobei das Gegenion vornehmlich Kalium ist.^[6] Dies konnte entgegen früheren Vermutungen, nach denen es glycosidisch gebunden



Abbildung 2. *Hypericum perforatum* LINNÉ; unten links ist die mikroskopische Aufnahme eines dunklen Blütenblatt-Sekretbehälters (Durchmesser etwa 100 µm) gezeigt, aus dem durch Anwendung sanften Druckes eine rote Flüssigkeit austritt – sie verdankt ihre Farbe dem Hypericinat-Ion.



Heinz Falk, geboren in St. Pölten, studierte Chemie an der Universität Wien, an der er 1966 bei Prof. K. Schlögl über die Konfiguration von optisch aktiven Ferrocenen promovierte. Nach einem Postdoktorandenaufenthalt an der ETH Zürich bei Prof. A. Eschenmoser habilitierte er sich 1972 an der Universität Wien mit stereochemischen Untersuchungen an chiralen Metallocenen. Von 1975 bis 1979 war er als außerordentlicher Professor für Physikalische Organische Chemie an der Universität Wien tätig und folgte 1979 einem Ruf an die Johannes Kepler Universität Linz als Ordinarius für Organische Chemie. Im Mittelpunkt der Forschungsinteressen seiner Arbeitsgruppe stehen Synthesen, Struktur-Eigenschafts-Beziehungen und spektroskopische Untersuchungen von photobiologisch relevanten Naturstoffen wie Gallenpigmenten und kondensierten Chinonen.

sein sollte, durch Tröpfchen-Gegenstromverteilung belegt werden.^[6a] Der Gehalt an **2** in trockenem Pflanzenmaterial (<0.05 %) variiert von Art zu Art und auch gelegentlich innerhalb einer Art in Abhängigkeit von Standort und Erntebedingungen.^[1a] Wie zunächst vermutet, sollte **2** auch im Pilz *Dermocybe austroveneta* vorkommen.^[7] Allerdings hat sorgfältige Isolierung im Dunkeln lediglich Skyrin **3** und Protohypericin **4** hervorgebracht (Abbildung 3), wovon letz-

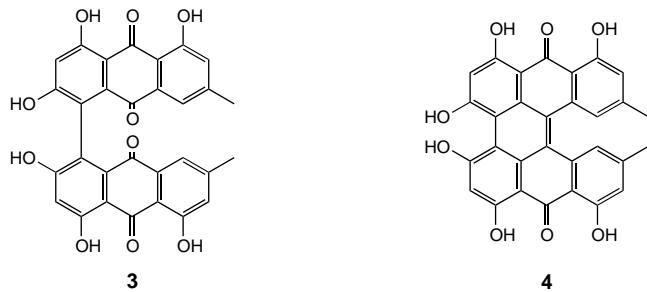


Abbildung 3. Die aus dem Pilz *Dermocybe austroveneta* isolierten Verbindungen Skyrin **3** und Protohypericin **4**.

teres unter Lichteinfluß zu **2** cyclisiert.^[7b] Solche Vorstufen werden auch bei *Hypericum* beobachtet.^[1a] Wie eingangs erwähnt, dient **2** den Pflanzen zur Fraßabwehr: Bei Weidetieren führt es unter Einwirkung von Sonnenlicht zu ödematischen Hautreaktionen und schließlich zum Tode (Hypericismus).^[3] Für **2** wurde auch gezeigt, daß es als Insektizid gegen den Tabaksschädling *Manduca sexta* wirksam ist,^[8] allerdings haben manche dieser Insekten, z.B. *Platynota flavedana*, Adoptionsstrategien entwickelt, die es ihnen erlauben, *Hypericum* sogar zu ihrem Vorteil zu nutzen: Um sich dem fatalen Einfluß des Lichtes zu entziehen, rollen diese Insekten die *Hypericum*-Blätter zu Schattenspendern ein.^[8b]

Im Tierreich konnte **2** im australischen Mehlkäfer, *Nipaecoccus aurilanatus* MASKELL, nachgewiesen werden.^[7a] Hierbei ist gesichert, daß es in diesem Organismus genuin auftritt und nicht über die Nahrungskette aufgenommen wird. Welche Funktion **2** bei diesen Tieren erfüllt, ist unklar, doch wird vermutet, daß es als Hauptbestandteil ihrer dunklen Pigmentierung eine Schutzfunktion gegen das Sonnenlicht erfüllt!^[7b]

Es war naheliegend, die photodynamische Aktivität, die **2** unter Lichteinfluß entfaltet, therapeutisch zu nutzen. So wurde die durch Licht ausgelöste antivirale Wirkung von **2** relativ früh erkannt.^[9] Es stellte sich z.B. heraus, daß es virucidal gegen Sindbis-,^[9b,c,o] Cytomegalo-,^[9b,c,o] Hepatitis-B-,^[9d] Herpes-,^[9e] Pferdeanämie-,^[9j] Papilloma-^[9m] sowie Vesikulärstomatitis-Viren^[9p] wirkt. Dies ist vor allem für die Entfernung von Viruskontaminationen aus Transfusionsblutkonserven und Blutpräparaten durch Bestrahlung in Gegenwart von **2** interessant.^[10] Die durch die In-vitro-Wirkung von **2** auf Retroviren geweckte Hoffnung auf ein potentielles Mittel zur Behandlung von AIDS ist durch wesentliche Einschränkungen offenbar leider nicht in Erfüllung gegangen.^[11] Hingegen hat die photodynamische Therapie von Krebs im Photosensibilisator Hypericin **2** eine weitere wichtige Waffe gefunden.^[12] Darüber hinaus wurde nachgewiesen, daß es auch die radiologische Empfindlichkeit von Tumorzellen erhöht.^[12d, 12n] Es gibt auch Hinweise, nach denen

2 im Bereich der durch T-Lymphozyten vermittelten Erkrankungen einsetzbar ist:^[13] dazu gehören multiple Sklerose, Myasthenia gravis, rheumatoide Arthritis, Skleroderma, Polymyositis, Pemphigus, Psoriasis und auch Transplantat-Abstoßungen. Für die molekularen Ursachen all dieser Wirkungen geben eine Reihe von Studien Hinweise.^[14] Unter anderem werden Enzyme wie die Reverse Transkriptase,^[11a] Monoaminoxidase,^[14a] Succinoxidase^[14c] sowie eine Reihe von Proteinkinasen inhibiert.^[14b,e,i] Die photodynamische Wirkung von **2** könnte aber auch auf die sensibilisierte Bildung von Singulett-Sauerstoff oder aber die Zellübersäuerung durch lichtinduzierte Deprotonierung des Pigments zurückzuführen sein.^[14n,o] Interessanterweise wird auch der Elektronentransfer im Photosystem II von Cyanobakterien durch **2** gehemmt.^[14k] Der Hypericismus dürfte in erster Linie auf die Photohämolyse zurückzuführen sein.^[14p] Hinsichtlich des Einsatzes von **2** als pharmazeutischem Wirkstoff ist natürlich von grundlegender Bedeutung, daß für dieses keine Genotoxizität festgestellt wurde.^[15] In jüngerer Zeit mehren sich Ansätze, *Hypericum* als Antidepressivum anzuwenden.^[16] Ob von den zahlreichen Inhaltsstoffen dieser Pflanze tatsächlich **2** das Wirkprinzip darstellt, ist zwar bislang nicht eindeutig nachgewiesen, daß aber für **2** eine Wechselwirkung mit den Serotonin- und Muscarin-Rezeptoren festgestellt wurde,^[16b] spricht dafür.

In manchen *Hypericum*-Arten kommt neben **2** das ω -hydroxylierte Hypericinderivat Pseudohypericin **5** (Abbildung 4) vor, zum Teil sogar vorherrschend.^[17] Auch dieses Pigment weist vergleichbare physiologische Eigenschaften wie Hypericin auf.^[17d]

Aus den Blüten der rotblühenden Variante des Buchweizens, *Fagopyrum esculentum*, einer Pflanze, von der sogar schon seit 1833 bekannt war, daß sie zu einer lichtabhängigen Weidetiererkrankung, dem Fagopyrismus, führt, konnte 1943 das Fagopyrin **6** isoliert werden.^[18a,b] Seine Konstitution wurde aber erst 1979 aufgeklärt.^[18c] Es ist damit sicherlich einer der am längsten bekannten Naturstoffe mit unbekannter Konstitution gewesen.

Die durch Oxidation einer Methylgruppe des Hypericins entstandene Hypericinsäure **7** findet sich als Beipigment von **2** im oben erwähnten Mehlkäfer *Nipaecoccus aurilanatus*.^[7a] Das Hypericingerüst bildet auch die Grundlage für Pigmente, die in Seelilien vorkommen. So wurde **8** aus *Lampropetra palmata gyges* BELL und einigen andern verwandten Crinoïden isoliert.^[19b] Darüber hinaus fand man in der Tiefseecrinoide, *Gymnocrinus richeri*, eine Familie von bromierten und ω -substituierten Hypericinderivaten, die Gymnochrome **9–13**.^[20a,b] Andere Halogenderivate wie 2,5-Dichlor- und 2,5,9,12-Tetrachlorhypericin konnten interessanterweise auch in Flechten (z.B. *Nephroma laevigatum*) nachgewiesen werden.^[20c,d] All diese Verbindungen scheinen, wie auch ihre Biogenesevorstufen, der Fraßabwehr zu dienen.^[19a]

2.2. Stentorin und Fringelite

Das Photorezeptorpigment Stentorin **14** (Abbildung 5), das für die negativen phototaktischen und photophoben Verhaltensweisen des begeißelten Protozoons *Stentor coeruleus*

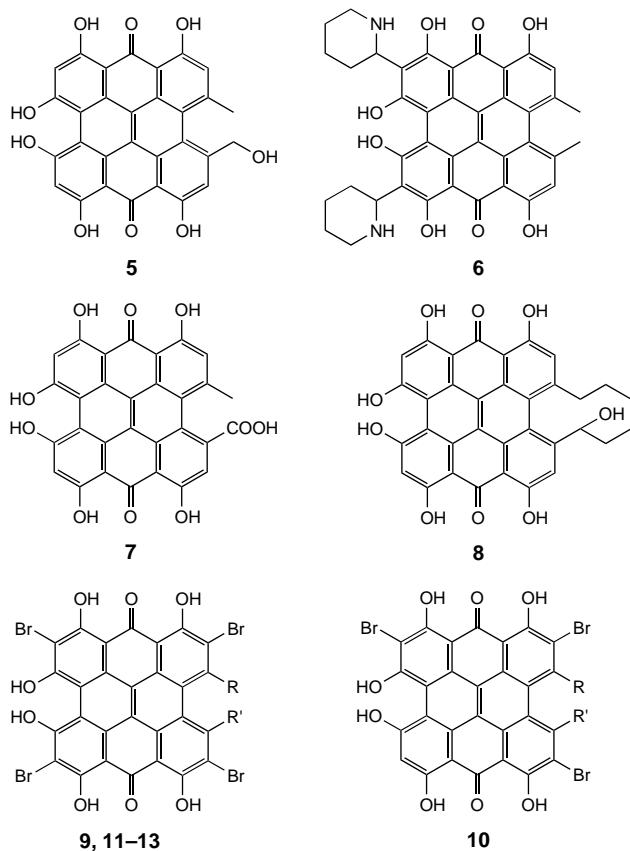


Abbildung 4. Konstitution von Pseudohypericin **5**, Fagopyrin **6**, Hypericinsäure **7**, Lamprometrapigment **8**, den Gymnochromen A–D (**9**: R = (S)-CH(OH)CH₃, R' = (R)-CH(OH)(CH₂)₂CH₃; **10**: R = (S)-CH(OH)CH₃, R' = (R)-CH(OH)(CH₂)₂CH₃ oder R' = (S)-CH(OH)CH₃, R = (R)-CH(OH)(CH₂)₂CH₃; **11**: R = (S)-CH(OH)CH₃, R' = (S)-CH(OSO₃H)CH₃; **12**: R = R' = (R)-CH(OSO₃H)(CH₂)₂CH₃) sowie von Isogymnochrom D **13**, dem Atropisomer von **12**.

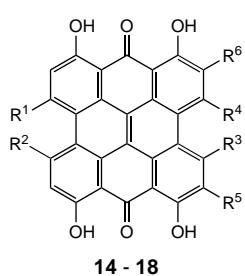


Abbildung 5. Konstitution von Stentorin **14** (R¹ = R² = R³ = R⁴ = OH, R⁵ = R⁶ = CH(CH₃)₂) sowie von Fringelit D **15** (R¹ = R² = R³ = R⁴ = OH, R⁵ = R⁶ = H), E **16** (R¹ = R² = R⁴ = OH, R³ = R⁵ = R⁶ = H), F **17** (R¹ = R² = OH, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H) und H **18** (R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H).

Ein Echo des chromophoren Systems von **14** aus vorgeschichtlicher Zeit klingt in den fossilen Farbstoffen der Fringelitgruppe (**15**–**19**; Abbildung 5) nach. Diese von Blu-

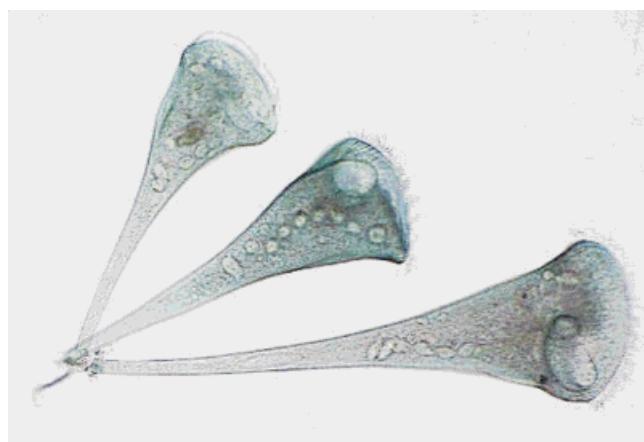


Abbildung 6. *Stentor coeruleus* (Länge der Individuen etwa 200–400 µm; Bild: D. C. Wood).

mer in der jurassischen Seelilie *Millericrinus munsterianus* ORBIGNY (Abbildung 7) der Lokalität Fringeli im schweizer Jura entdeckten Pigmente sind,^[24] wie eine Sichtung von Fossilien ergeben hat, zeitlich und in Hinblick auf unterschiedliche Organismen bemerkenswert stark verbreitet.^[25] Die Fringelite, vor allem Fringelit D **15**, konnten sowohl in



Abbildung 7. Schnitt durch den Wurzelansatz (Durchmesser ca. 5 cm) der fossilen Seelilie *Millericrinus munsterianus* ORBIGNY aus dem Oberjura von Liesberg/Schweiz.

tierischen als auch in pflanzlichen Fossilien bis in das Devon-Zeitalter dokumentiert werden – ein erstaunlicher Nachweis für die außerordentliche chemische Stabilität dieser Pigmente.^[25d] Diese werden im fossilen Material offenbar in Form von Calciumsalzen und Übergangsmetall-Chelaten gegen Auswaschen stabilisiert.^[25c] Welche physiologische Bedeutung die Fringelite oder deren prädiagenetische Vorgänger gehabt haben, ist natürlich spekulativ. Die Fraßabwehr ist aber sicherlich keine allzu kühne Vermutung.

2.3. Blepharismine

Die meisten der knapp 50 Arten der geißeltragenden Protozoengattung *Blepharisma* (Abbildung 8) weisen ein Pigment auf, das je nach vorhandener Lichtintensität in einer

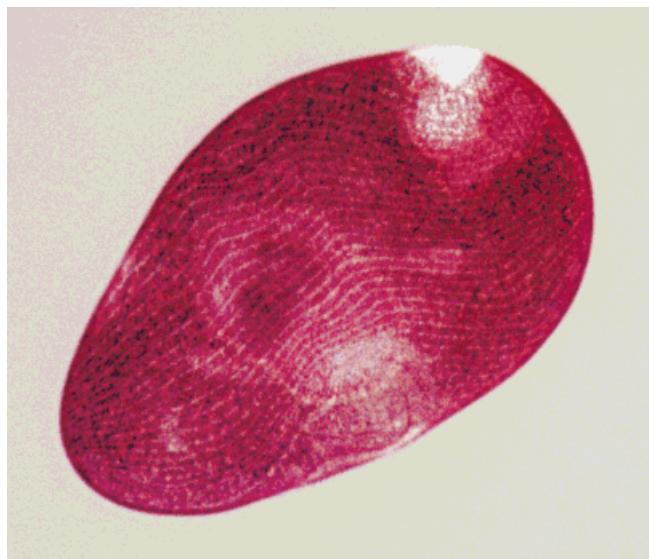


Abbildung 8. *Blepharisma japonica* (Länge des Individuums etwa 300–400 µm; Bild: F. Lenci).

rosa- oder blaufarbenen Form anzutreffen ist. Es ist in Form kleiner membranumschlossener Granula vorhanden und liegt Protein-gebunden vor.^[26] Dieses Pigment, als Blepharismin (früher Zoopurpurin) bezeichnet, ist seit 1905 bekannt.^[26a] Die genauere Analyse in Hinblick auf den Chromophor des Pigmentsystems hat ergeben, daß es sich hierbei um wenigstens fünf strukturell eng verwandte, ringhomologe Phenanthroperylenchinone handelt. Die Konstitution der Blepharismine 1–5 (Abbildung 9) konnte erst in jüngster Zeit durch

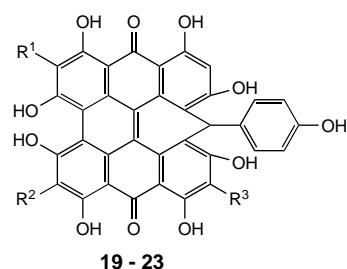


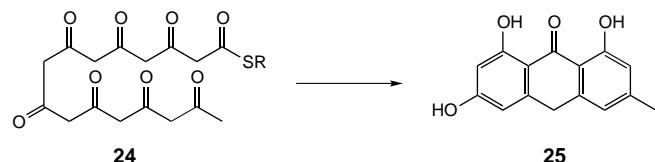
Abbildung 9. Konstitution von Blepharismin 1 **19** ($R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$), 2 **20** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = H$), 3 **21** ($R^1 = R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = H$), 4 **22** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = CH(CH_3)_2$ oder $R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = C_2H_5$, $R^3 = CH_3$) und 5 **23** ($R^1 = R^2 = CH(CH_3)_2$, $R^3 = C_2H_5$); für die systematische Nomenklatur des Ringsystems siehe Lit. [27c].

zwei Arbeitsgruppen abgeleitet werden; dabei ist **21** das Hauptpigment.^[27] Für das photochemisch aus den Blepharisminen entstehende „Oxyblepharismin“ konnte jüngst die Struktur eines durch Umlagerung gebildeten 4-Hydroxybenzaldehyd-*bay*-Acetals von **14** abgeleitet werden.^[28n]

Die Photobiologie von *Blepharisma* ist intensiv untersucht worden.^[26c, 28] Das photosensorische Signal für die „step-up“-photophobe Wirkungsweise des Pigmentsystems könnte seinen Ursprung, wie auch bei Stentorin **14**, im Primärakt eines photoinduzierten Protonen- oder Elektronentransfers haben.^[28g,k]

3. Biogenese und Synthese

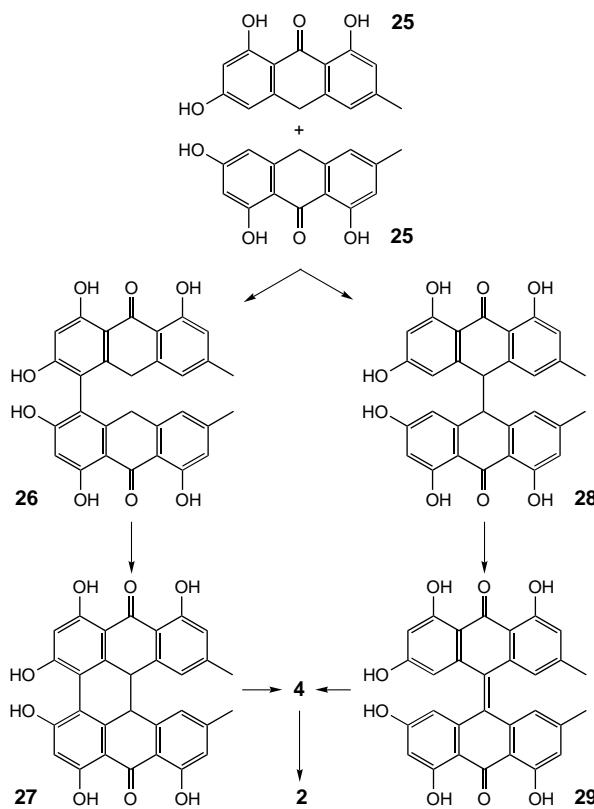
Die Biogenese der Phenanthroperylenchinone, die bislang am Hypericin **2** studiert wurde, kann als eine Abfolge zweier Reaktionskaskaden betrachtet werden. Die erste Folge besteht in der Biosynthese der beiden anthrachinoiden „Hälften“ des Phenanthroperylenchinons (Schema 1). Dazu wird



Schema 1. Biogenese von Emodianthron **25**.

der in einer Vielzahl von Organismen des Tier- und Pflanzenreiches vorhandene und unter teilweiser Charakterisierung der daran beteiligten Enzymsysteme gut verstandene Acetat-Malonat-Syntheseweg (1 Acetylcoenzym-A + 7 Malonylcoenzym-A) beschritten, der in diesem Fall zum Oktaketid **24** führt.^[29] Mehrfache Aldolcyclisierung, die auch auf chemisch-synthetischem Wege eindrucksvoll demonstriert wurde,^[29c-e] liefert dann das Emodianthron **25**, das im Pflanzenmaterial auch nachgewiesen werden konnte und damit als Edukt der zweiten Reaktionsfolge feststeht.^[30]

Die oxidative Dimerisierung von **25** kann prinzipiell zwei Wegen folgen (Schema 2). Im Unterschied zur etablierten Biogenese des Edukts ist aber die Bildungsweise des Phenanthroperylenchinons nur in Ansätzen bekannt.^[4a, 4e, 30] Die eine denkbare Variante beginnt mit einer oxidativen Phenolkupplung zum Penicilliosis **26**, das dann einer zweiten oxidativen Kupplung zu den Diastereomeren von **27** und der nachfolgenden Dehydrierung zum Protohypericin **4** unterliegt. Aus **4** entsteht durch Photooxidation schließlich Hypericin **2**. Wie aber die aus dem Dunkel der Tiefsee stammenden Gymnochrome (**9–13**; Abbildung 4) zeigen,^[20] kann die Bildung des Phenanthroperylenskeletts offenbar auch ohne die Einwirkung von Licht ablaufen. Im Verlauf der zweiten Variante erfolgt der Dimerisierungsschritt von der zentralen Methylengruppe des Anthrons **25** aus zu den Diastereomeren von **28**. Diese unterliegen einer Dehydrierung zu **29**, das dann unter oxidativer Phenolkupplung wiederum zu **4** cyclisiert. Von all diesen Zwischenprodukten konnten nur **26** aus dem Schimmelpilz *Penicillium brunneum*^[31] und **4**, insbesondere aus *Hypericum*, isoliert werden.^[30] Aber auch Skyrin **3**, das aus *Dermocybe austroveneta* isoliert wurde,^[7b] bietet sich als mögliche Hypericinvorstufe an. Derzeit bilden diese wenigen substantiellen Hinweise und die in der Folge zu diskutierenden chemischen (In-vitro-) Synthesen die Grundlage für



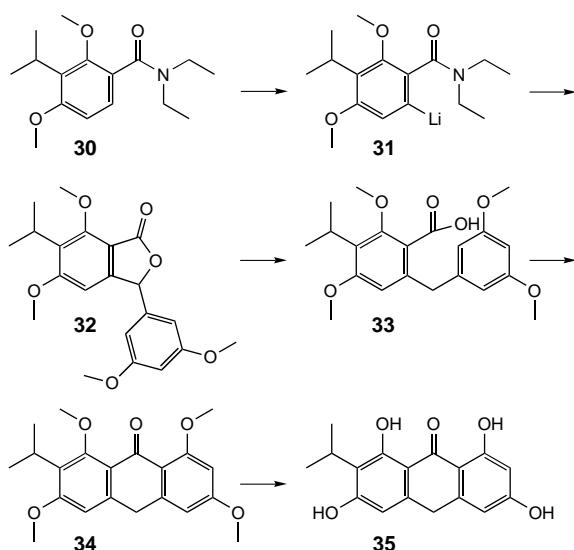
Schema 2. Die beiden möglichen Wege der biosynthetischen Dimerisierung von Emodinanthron **25** zu Hypericin **2**.

Hypothesen zur Biogenese der Phenanthropylenchinone aus der anthracenoiden Oktaketidvorstufe. Auch die Frage, inwieweit diese Reaktionen enzymatisch katalysiert sind, ist nicht geklärt. Hinsichtlich der Biogenese der *Stentor-* und *Blepharisma*-Pigmente wurden jüngst erste Ergebnisse erzielt.^[28n]

Die chemische Synthese der Phenanthropylenchinone folgt dem biogenetischen Vorbild. Für die Herstellung einer Anthrachinon- oder Anthonvorstufe steht ein umfangreiches Methodenarsenal zur Verfügung.^[32] Als besonders vorteilhaft und für die Synthese von Anthracenderivaten mit nahezu beliebigem Substitutionsmuster einsetzbar haben sich der Friedel-Crafts-Ringschluß einer entsprechend substituierten Diphenylmethancarbonsäure und eine Diels-Alder-Strategie erwiesen. Dies sei an den Beispielen der beiden Emodinanthrone **35** und **41**, die für die Totalsynthese von Stentorin **14** verwendet wurden, demonstriert.

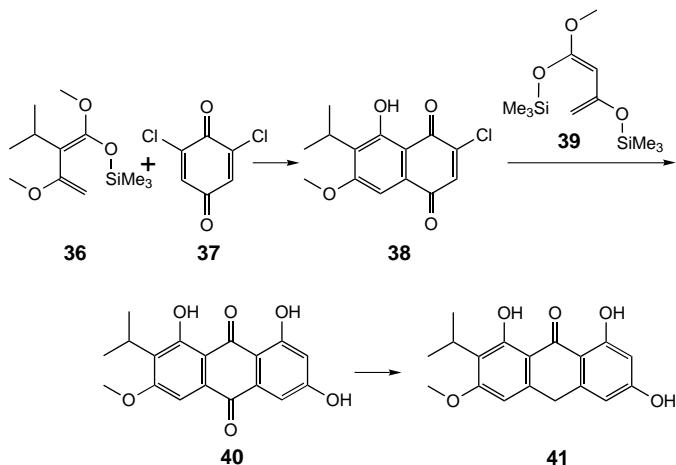
Für die Synthese von **35** (Schema 3) wird zunächst das Benzamid **30** regioselektiv zu **31** metalliert,^[23c] eine Methode, die von Snieckus et al. entwickelt wurde und ausgezeichnete Dienstleistungen bei der Synthese von Naturstoffen geleistet hat.^[33] Die Umsetzung von **31** mit 3,5-Dimethoxybenzaldehyd führt nach saurer Aufarbeitung zum Lacton **32**, dessen Lactonring durch Hydrierung geöffnet wird. Die so erhaltene Carbonsäure **33** überführt man dann durch Friedel-Crafts-Cyclisierung in **34**, das nach Demethylierung das gewünschte Anthon **35** liefert.

Die zum Anthon **41** führende Diels-Alder-Route (Schema 4) nutzt als doppelte, aktivierte En-Komponente das



Schema 3. Synthese von **35**.

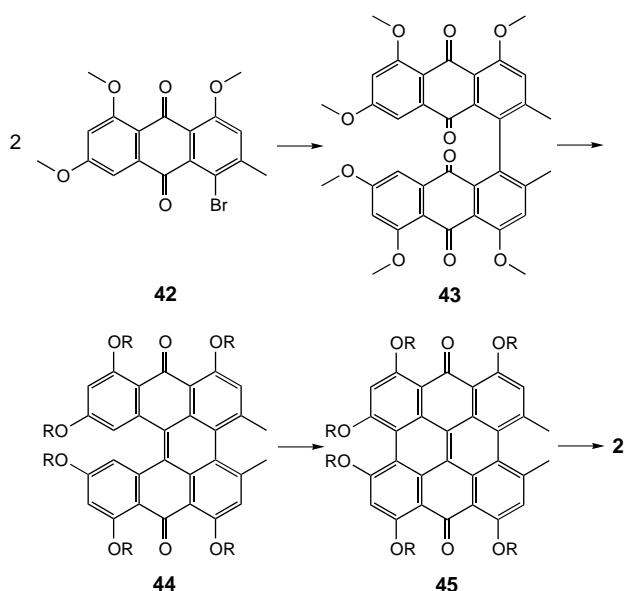
Chinon **37**. Dieses wird in Folge mit der Silyl-Dienkomponente **36** zunächst zu **38** und dieses wiederum mit dem Disilylderivat **39** zum Anthrachinon **40** cyclisiert,^[23a,b,d] dessen regioselektive Reduktion mit Sn/HCl schließlich das Anthon **41** liefert.



Schema 4. Synthese von **41**.

Zur Herstellung von Emodinanthron **25**, dem vorteilhaftesten Edukt für die Synthese von **2**,^[34a] hat sich die Reduktion von Emodin, das bequem aus Faulbaumrinde (*Cortex frangulae*) isolierbar ist,^[34b] bestens bewährt. Die elegante Synthesesequenz, die die biomimetischen Polyketidbildung (Schema 1) entspricht,^[29c,d] hat hingegen wegen ihrer aufwendigen Schutzgruppenstrategie kaum praktische Bedeutung für die Synthese von Anthronen wie **25**, **35** oder **41** erlangt.

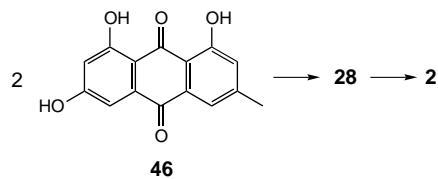
Die Dimerisierung von Anthrachinon- oder Anthonvorstufen zu Phenanthropylenchinonen kann auf mehreren Wegen erreicht werden. Die klassische Route, die auch zur ersten Hypericinsynthese durch Brockmann geführt hat,^[4d] beruht auf der regioselektiven Ullmann-Kupplung von zwei Molekülen des Bromanthrachinons **42** zum Bianthrachinon **43** (Schema 5). Der reduktive Ringschluß zu **44** (mit Kupfer-



Schema 5. Synthese von Hypericin **2** über eine Ullmann-Dimerisierung des Bromanthrachinons **42**. **44**, **45**: $5 \times R = CH_3$, $1 \times R = H$.

pulver in Eisessig/HCl) erfolgt glatt, jedoch wird dabei eine Methoxygruppe abgespalten. Oxidative Photocyclisierung zu **45** und abschließende Demethylierung führt schließlich zu Hypericin **2**. Die Ausbeuten sind durchwegs zufriedenstellend – der Nachteil dieser Reaktionsfolge liegt aber in der aufwendigen und unergiebigen Synthese des Edukts **42**. Allerdings ist diese Variante in jüngerer Zeit für die Synthese von Stentorin **14** erfolgreich übernommen worden.^[23b]

Ebenfalls möglich ist die Dimerisierung der Anthrachinonvorstufe Emodin **46** (Schema 6) unter alkalischen Bedingungen in Gegenwart von Hydrochinon als Reduktionsmittel



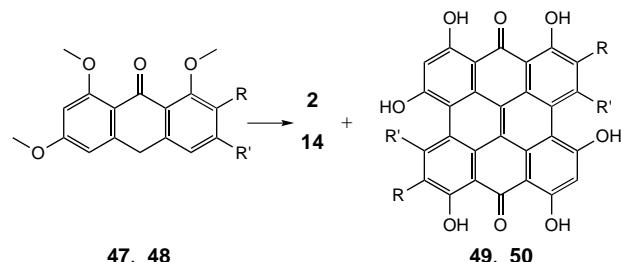
Schema 6. Synthese von Hypericin **2** durch Dimerisierung des Anthrachinons **46**.

unter Stickstoff und Lichtausschluß über das Dibenzoperylenderivat **4** (Schema 2), das unter Einwirkung von Licht zu **2** cyclisiert.^[35] Diese Variante ist zwar von prinzipiellem Interesse im Zusammenhang mit Biogenesehypothesen, aber sowohl die Reaktionsbedingungen (20 Tage im Bombenrohr bei 100 °C) als auch die Ausbeute (< 30 %) lassen diese Methode, vom präparativen Standpunkt aus betrachtet, wenig attraktiv erscheinen.

Deshalb ist man schon frühzeitig zu Verfahren übergegangen, die auf einer Dimerisierung von Anthronederivaten fußen. So ist es schon Brockmann und Eggers 1955 gelungen,^[31] zwei Moleküle Emodinanthron **25** entlang der biomimetischen Synthesefolge über **28**, **29** und **4** zu **2** zu verknüpfen (Schema 2). Diese Synthesestrategie hat im Laufe der Zeit wesentliche Verbesserungen hinsichtlich der dafür

eingesetzten Reagentien (Hexacyanoferrat(III),^[36a] Pyridin-N-oxid/Piperidin/Eisen(II)-sulfat^[36b]) und Bedingungen erfahren, die auch eine Charakterisierung einzelner Zwischenstufen, z.B. der Diastereomere von **28** und **29**, ermöglichen.^[36a] Diese Verbesserungen haben dazu geführt, daß auf der Basis dieser Strategie, die generell für Phenanthroperylechinone die günstigste zu sein scheint, die Synthesen einer Reihe von Derivaten von Hypericin^[37] sowie von Fringelit D **15**^[38] und Stentorin **14**^[23a,c,d] möglich waren.

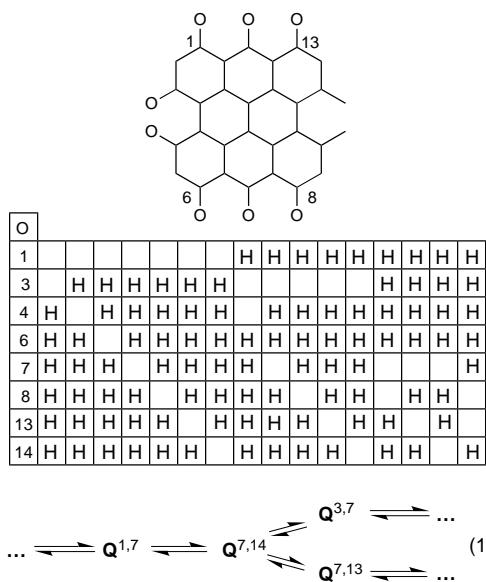
Die Regioselektivität der Primärcyclisierung von **28** (oder **29**) im Fall unsymmetrisch substituierter Anthronedukte wird durch den Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden den mittleren Ring flankierenden Benzolringen verursacht.^[36c] So reicht der Unterschied der Aktivierung zwischen Methyl- und Hydroxygruppe in **25** aus, um die Reaktion regioselektiv in die Richtung von **2** zu steuern. Geht man jedoch vom Emodianthrone trimethylether **47** aus, so führt die Dimerisierung nach Demethylierung zum Gemisch aus Hypericin **2** und Isohypericin **49** (Schema 7).^[39] Dies konnte auch neben der selektiven Synthese^[23a,d] für die Herstellung von Isostentorin **50** ausgehend von **48** genutzt werden.^[23c]



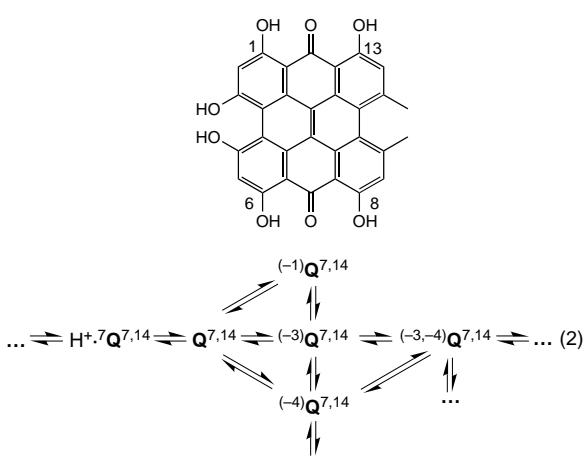
Schema 7. Synthese von Hypericin **2**, Isohypericin **49** ($R = H$, $R' = CH_3$), Stentorin **14** und Isostentorin **50** ($R = CH(CH_3)_2$, $R' = OH$) durch nicht-regioselektive Dimerisierung des entsprechenden Trimethoxyanthrons **47** ($R = H$, $R' = CH_3$) bzw. **48** ($R = CH(CH_3)_2$, $R' = OH$).

4. Strukturelle Komplexität durch Vernetzung von Gleichgewichten

Die Untersuchung der strukturellen Gegebenheiten von mehrfach hydroxysubstituierten Phenanthroperylechinonen lehrt, daß diese Verbindungen über die einfache Konstitution hinaus, die ihr Formelbild suggeriert, an den vier miteinander vernetzten Gleichgewichten von Tautomerie (Schema 8, Gleichgewicht (1)), Dissoziation (Schema 9, Gleichgewicht (2)), Torsionsisomerie (Schema 10, Gleichgewicht (3)) und Homoassoziation (Schema 11, Gleichgewicht (4)) teilhaben, was zu einer hohen strukturellen Komplexität führt. Verknüpft man nun diese vier strukturellen Aspekte, so ergibt sich daraus für das Beispiel von **2**, daß zehn Tautomere, die in Form von z.B. jeweils vier Spezies (einfach protonierte, neutrale sowie z.B. die jeweils energetisch stabilste einfach und zweifach deprotonierte Form) vorliegen können, zu insgesamt 40 solcher Spezies führen. Da jede ihrerseits vier Torsionsisomere aufweist, erhöht sich die Zahl der in Betracht zu ziehenden Isomere auf 160. Schließlich wird durch die Einbeziehung von Oligomerisierungsgleichgewichten (was in Form von H- oder J-Aggregaten geschehen kann)^[40] die



Schema 8. Partitionsdiagramm für die Verteilung von sechs Protonen auf acht Sauerstoffatome des Hypericins **2** und das daraus folgende auschnittsweise Tautomeriegleichgewicht (1); darin bezeichnet z.B. $\mathbf{Q}^{7,14}$ das Tautomer mit den Carbonylgruppen in Positionen 7 und 14 – dies entspricht der vorletzten Spalte des Partitionsdiagramms.

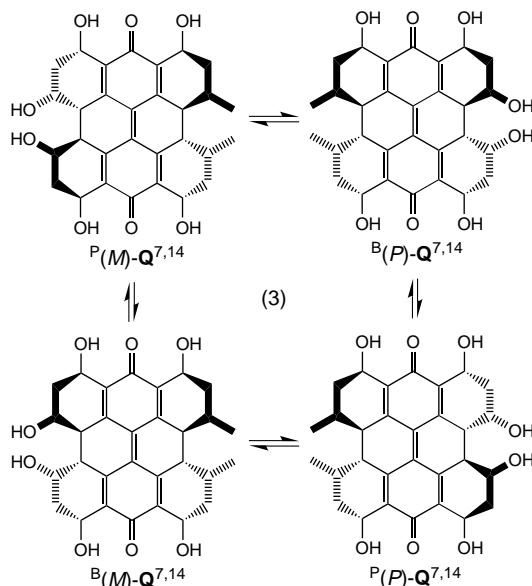


Schema 9. Protonierungs- und Deprotonierungsgleichgewichte (2) des Tautomers $\mathbf{Q}^{7,14}$ von **2**; darin bezeichnet z.B. $(-3)\mathbf{Q}^{7,14}$ das Tautomer $\mathbf{Q}^{7,14}$, das in Position 3 deprotoniert ist, und $\mathbf{H}^+\cdot{}^7\mathbf{Q}^{7,14}$ bezeichnet z.B. das an der Carbonylgruppe in Position 7 protonierte Tautomer $\mathbf{Q}^{7,14}$.

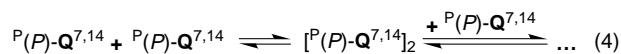
mögliche Zahl der in Betracht zu ziehenden Aggregate kaum noch übersehbar. Ziel der folgenden Abschnitte ist es, hinsichtlich dieser vier vernetzten Gleichgewichtssysteme experimentelle Fakten und semiempirische quantenchemische Verfahren zu Rate zu ziehen, um für gewisse experimentelle Randbedingungen auf das Vorliegen bestimmter Teile oder Knoten des komplexen vernetzten Gleichgewichtssystems einengen zu können.

4.1. Tautomerie

Die zehn kanonisch strukturierten Tautomere von Hypericin **2** (siehe Schema 8) bilden durch Wanderung von jeweils



Schema 10. Konformationsgleichgewicht (3) des undissozierten Tautomers $\mathbf{Q}^{7,14}$ von **2**; darin bezeichnet z.B. $P(M)\text{-}\mathbf{Q}^{7,14}$ die Propellerkonformation (*M*) von $\mathbf{Q}^{7,14}$.



Schema 11. Homoassoziationsgleichgewichte (4) des Propellerkonformers der Konfiguration (*P*) des Tautomers $\mathbf{Q}^{7,14}$ von **2**, $P(M)\text{-}\mathbf{Q}^{7,14}$.

einem Proton ein Ein-Protonen-Interkonversionsnetz. Dieses ist in seiner Komplexität dem Experiment bislang kaum zugänglich, lässt sich aber durch semiempirische Molekülrechnungen hinsichtlich seiner thermodynamischen Gegebenheiten gut analysieren (Abbildung 10). Bei solchen Rech-

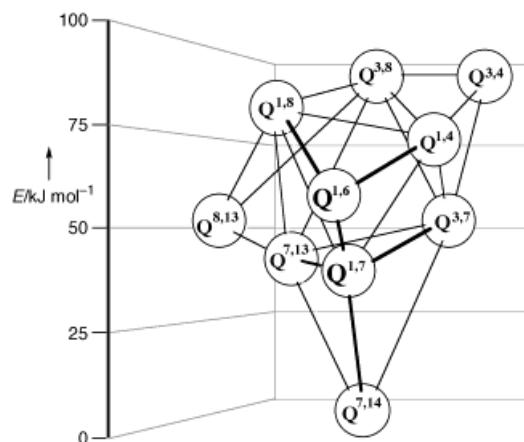


Abbildung 10. Ein-Protonen-Interkonversionsnetz und relative Bildenthalpien der Tautomere von Hypericin **2** auf der Basis von semiempirischen (AM1) Rechnungen (für die Bedeutung der Bezeichnungen $\mathbf{Q}^{x,y}$ siehe die Legende von Schema 8).

nungen wird unabhängig von der Methode (HMO, MM2+-Kraftfeld,^[41a] AM1,^[41b,e] ab initio mit 6-31G-Basisatz^[41c,d]) festgestellt, daß das Tautomer $\mathbf{Q}^{7,14}$ (in der Gasphase) um wenigstens 40 kJ mol^{-1} stabiler als alle anderen ist. Dies hat

seine Ursache vor allem in der Stabilität des π -Elektronensystems, für das auch schon nach einer einfachen graphentheoretischen Betrachtung^[42] der höchste Aromatizitätsindex, also die höchste Zahl von möglichen Kekulé-Strukturen aller Tautomere von **2** (oder des Grundgerüsts **1**), abgeleitet wird.^[41a,e] Entsprechende Analysen wurden auch für die zehn Tautomere von Isohypericin **49**, die sechzehn von Stentorin **14**, die fünfzehn von Isostentorin **50** sowie die neun von Fringelit D **15** durchgeführt und ergaben ebenfalls diese ausgeprägte Stabilisierung des Tautomers **Q**^{7,14}.^[43] Für die Aktivierungsbarriere des intramolekularen Transfers eines Protons in der *peri*-Region (**Q**^{7,14} → **Q**^{1,7}) wurden durch Ab-initio-Rechnungen an **2** etwa 41 kJ mol⁻¹ und für den umgekehrten Prozeß etwa 7.5 kJ mol⁻¹ ermittelt.^[41d]

Die experimentellen Belege für das Vorliegen bestimmter Tautomere unter gewissen Randbedingungen sind bislang spärlich und sind vor allem auch mit einer Spezifizierung des jeweiligen Dissoziationszustandes verknüpft, so daß sie zusammenfassend behandelt werden sollen (Abschnitt 4.5).

4.2. Dissoziation (Protonierung und Deprotonierung im Grund- und angeregten Zustand)

Für die Protonierung von Hydroxyphenanthroperylechinonen wie Hypericin **2** (siehe Abbildung 18) bieten sich zwar prinzipiell die Hydroxy- und Carbonylgruppen an, letztere sind aber in der Regel etwas basischer, und ihre Protonierung führt zu einer charakteristischen Änderung des Chromophors (siehe Abschnitt 5.1). Man hat also für diese Verbindungen ein bis zwei Protonierungsstufen zu erwarten, die, denkt man an aromatische Ketone, im Bereich von $pK_a < -5$ zu finden sein sollten. Tatsächlich erfordert es bei einer spektrophotometrischen Titration des unsubstituierten Chinons **1** etwa 70proz. wäßrige Schwefelsäure, um die monoprotonierte Form, **1-H**⁺, zu erzeugen. Der entsprechende pK_a -Wert beträgt -6 , für die zweite Carbonylgruppe wird $pK_a = -7$ gefunden.^[44b] Im selben Bereich liegen auch die Monoprotonierungs- pK_a -Werte für **2**,^[44a] **14**^[23c] und **15**.^[38a] Wie die Anwendung eines Förster-Cyclus ergibt, ist im angeregten Zustand die Basizität der Carbonylgruppen etwas erhöht. So wird z. B. für **2** ein pK_a^* von -3.2 erhalten.^[44a]

Die Deprotonierung von Hydroxyphenanthroperylechinonen kann prinzipiell an den phenolischen Hydroxygruppen in den *peri*- und *bay*-Positionen erfolgen. Wie sich aber herausstellt, weisen diese Hydroxygruppen drastisch unterschiedliche Aciditäten auf. Während ein *bay*-Hydroxyrest mit einem pK_a -Wert von 1.8 für **2** nahezu die Acidität von Pikrinsäure hat, kommt es bei *peri*-Hydroxygruppen erst im und oberhalb des Bereichs normaler Phenole zu einer Deprotonierung, wobei je nach Verbindung ein ($pK_a \approx 9$) bis zwei ($pK_a \approx 12$) Deprotonierungsstufen auftreten können. Dies wurde durch spektrophotometrische Titrationen,^[23c, 38a, 44a, 44c] NMR-Spektroskopie,^[6, 23c, 41a] Elektrophorese,^[44c] Elektrospray-Massenpektrometrie,^[44d] Röntgenstrukturanalyse^[41a, 45a] sowie den Vergleich mit partiell an den Hydroxygruppen geschützten Modellverbindungen,^[44e] für wäßrig-organische Lösungsmittel und Wasser belegt. Abbildung 11 faßt die Ergebnisse dieser Untersuchungen am Beispiel von **2** schematisch

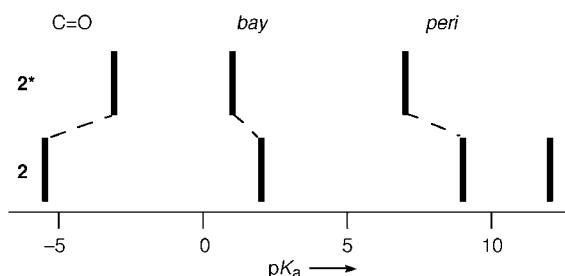
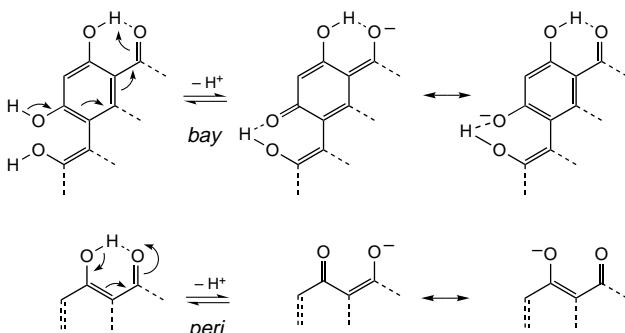


Abbildung 11. Protonierungs- (C=O) und Deprotonierungsstufen (bay- und *peri*-Region) von Hypericin im Grundzustand (**2**) und im angeregten Zustand (**2***).

zusammen. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß zahlreiche Daten, die im Laufe der Zeit für **2** publiziert worden sind, wegen dessen hoher Acidität Ergebnisse darstellen, die sich eigentlich auf das Hypericin-3-at-Ion beziehen, da ja *bay*-Hydroxyderivate in polaren Lösungsmitteln bei geringen Konzentrationen weitgehend dissoziiert vorliegen.^[38a, 44c]

Der Grund für diese unterschiedliche Acidität der Hydroxyphenanthroperylechinone in den beiden Regionen läßt sich im Fall der *bay*-Ionisation auf der Basis einer vinylogen Carbonsäure verstehen.^[45a] Das dabei gebildete Phenolat-Ion ($-^3\mathbf{2}$) wird, wie aus der unsymmetrischen Verteilung von C-C-Bindungslängen,^[45a] polarisationspektroskopischen Untersuchungen,^[37b] Lochbrennenexperimenten,^[45b] Isotopeneffekten^[45c] und auch Ab-initio-Rechnungen folgt,^[45c] durch eine sehr starke, aber dennoch unsymmetrische Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert,^[37b, 45] wobei der Protonentransfer unter Bildung des identischen tautomeren *bay*-Phenolates ($-^4\mathbf{2}$) in Lösung außerordentlich rasch abläuft. Wie darüber hinaus durch Röntgenstrukturanalysen, NMR-Untersuchungen und Ablangreaktionen festgestellt wurde,^[6, 23c, 41a, 45a,e] liegt das *bay*-Hypericinat-Ion im kristallinen und gelösten Zustand als **Q**^{7,14}-Tautomer vor. Demgegenüber wird ein Phenolat-Ion in der *peri*-Region durch die Wechselwirkung mit den einsamen Elektronenpaaren des Carbonylsauerstoffatoms destabilisiert (Schema 12). Die Anwendung eines



Schema 12. Hydroxyphenanthroperylechinone: Vinylogische Carbonsäure und Stabilisierung bei Deprotonierung der *bay*-Region sowie Destabilisierung bei Deprotonierung der *peri*-Regionen.

Förster-Cyclus ergibt für den angeregten Zustand eine Erhöhung der Acidität der *bay*- und der *peri*-Hydroxygruppen um 1 bis 4 pK_a -Einheiten (Abbildung 11).^[23c, 38a, 44a]

4.3. Torsionsisomerie

Substitution der *bay*-Regionen von Phenanthroperylenchinonen mit Hydroxy- und besonders Alkylgruppen, wie sie ja in den Naturstoffen **2–23** vorliegt, führt zu einer ausgeprägten dihedralen Deformation des im unsubstituierten Fall (**1**) nur geringfügig verzerrten Molekülskeletts. Die Konformationsanalyse durch Kraftfeldrechnungen^[37d, 41a, 43a, 43b] (für Hypericin **2** in Abbildung 12 gezeigt) ergibt neben zwei ener-

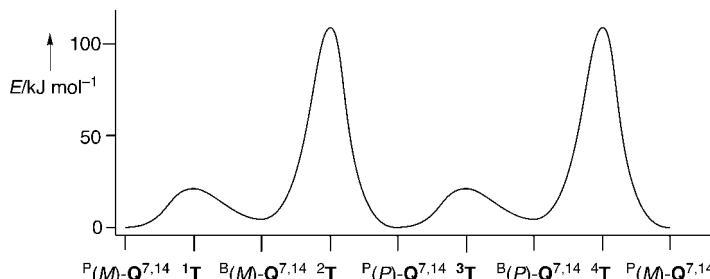


Abbildung 12. Schnitt durch die Energiehyperfläche von Hypericin **2**; für die Bezeichnungen der einzelnen Spezies siehe Schema 10 und Abbildung 13.

tisch wenig verschiedenen ($\pm 5 \text{ kJ mol}^{-1}$), ausgeprägten Minima-Paaren, $P(M)/P(P)$ und $B(M)/B(P)$, auch zwei stark unterschiedliche (30 und 100 kJ mol^{-1}) Extremwertpaare, $^1\mathbf{T}/^3\mathbf{T}$ und $^2\mathbf{T}/^4\mathbf{T}$. Erstere entsprechen den in Abbildung 10 gezeigten Propeller- und Schmetterlingskonformatoren, letztere den hochgespannten Übergangskonformationen zwischen den Energiemulden (Abbildung 13). Dieser prinzipielle in Abbildung 12 gezeigte Ablauf wird durch Dissoziation, Tautomerie, Substitutionen am Kern wie auch weiterführend an den Substituenten, nur geringfügig moduliert und wird durch experimentelle Ergebnisse gestützt.

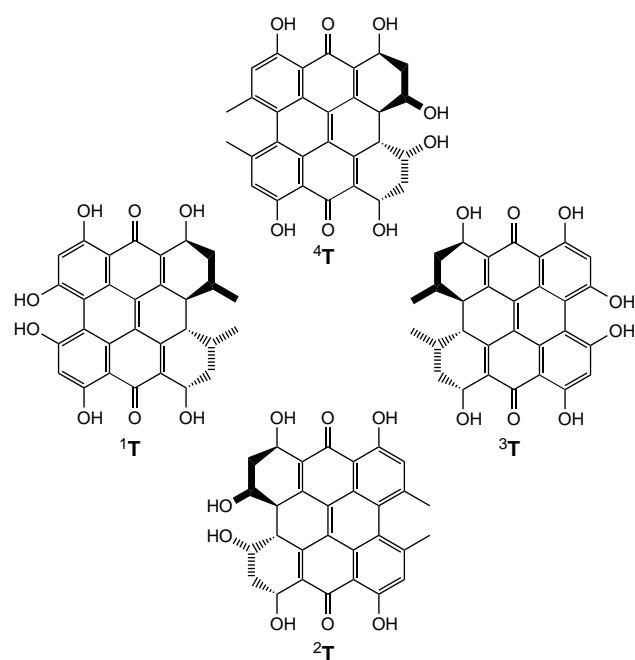


Abbildung 13. Übergangskonformationen $^1\mathbf{T}$ – $^4\mathbf{T}$ des Konformationszyklus von **2**.

So wird die dihedrale Propellersymmetrie des Skeletts durch die Röntgenstrukturanalyse zweier Kristallformen des Pyridiniumhypericin-3-ats deutlich.^[41a, 45a] Die Diederwinkel in dessen Hydroxy- und Methyl-*bay*-Regionen, $\Theta_{3,3a,3b,4}$ bzw. $\Theta_{10,10a,10b,11}$, betragen 19.6 bzw. 31.9° .^[45a] Die Ergebnisse von semiempirischen,^[41a, 41b] aber vor allem von Ab-initio-Rechnungen,^[41c,d] sind mit den experimentellen Strukturdaten nahezu identisch. Sie weiten damit unser Wissen über den derzeit experimentell zugänglichen Bereich aus (so wurden z. B. von Hypericin **2** selbst bislang trotz zahlreicher Bemühungen keine für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle erhalten). Abbildung 14 illustriert mit den drei Ansichten des Hypericin-3-at-Ions das Ausmaß der dihedralen Verzerrung des Phenanthroperylenchinonskeletts.

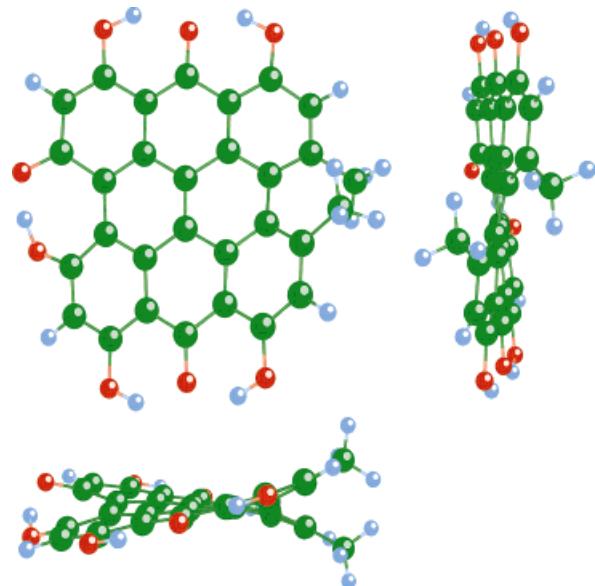


Abbildung 14. Kugel-Stab-Darstellungen^[46] des Hypericin-3-ats (Ergebnis einer Ab-initio-Rechnung; 6-31G-Basisatz).^[45c]

In Hinblick auf die energetische Situation von *bay*-substituierten Phenanthroperylenchinonen ist zunächst nur die Abschätzung einer unteren Grenze für die Enantiomerisierungsbarriere ($^2\mathbf{T}$ in Abbildung 12) von 80 kJ mol^{-1} aus der Temperaturabhängigkeit des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von Pseudohypericin **5** möglich gewesen.^[41d] Erst die Synthese der beiden in der Seitenkette mit enantiomerenreinen (*R*)-Menthylresten substituierten Hypericinderivate **51** und **52** (Abbildung 15) ermöglichte hier solide experimentelle Aussagen.^[37d] Messungen der Diastereomerisierungskinetik in Abhängigkeit von der Temperatur an diesen beiden thermisch leicht äquilibrierbaren Diastereomerenpaaren führte zu Arrhenius-Aktivierungsenergien für die Inversion der Propellerkonformation von 83 ± 3 und $89 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$. Wie der große Unterschied in den Raumerfüllungen der Substituenten von **51** und **52** bei geringem Unterschied in den Aktivierungsbarrieren nahelegt, handelt es sich bei der so gewonnenen Höhe der Aktivierungsbarriere im wesentlichen um die intrinsische Barriere *bay*-alkylsubstituierter Phenanthroperylenchinone. Sie ist überdies in akzeptabler Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rechnungen,^[37d, 41] was natürlich

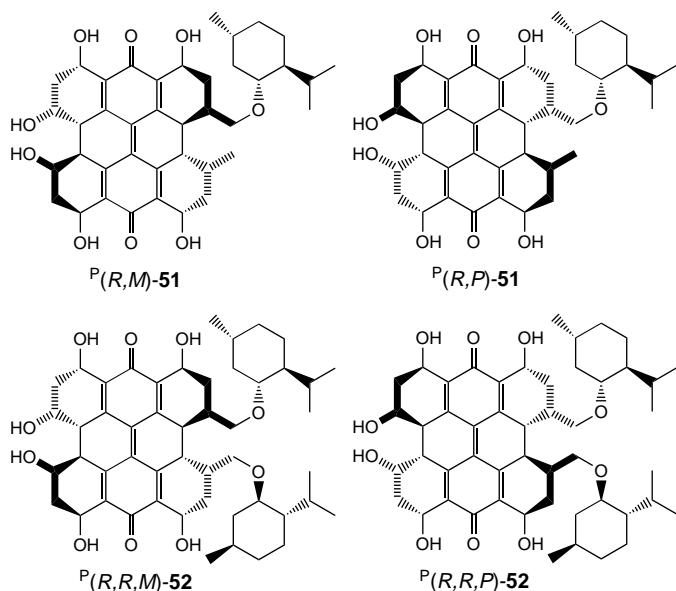


Abbildung 15. Die jeweils diastereomeren (*R*)-Methylhypericinderivate **51** und **52**.

diese wiederum stützt. Als Nachweis für die intrinsische Helizität des Chromophors und auch seine Propellerkonformation können die für diese Derivate beobachtbaren starken chiroptischen Effekte dienen (siehe Abschnitt 6).

4.4. Homoassoziation

In polaren organischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Alkoholen sind Hypericin **2** und seine Analoga, oder bedingt durch Dissoziation (Abschnitt 4.3.) deren *bay*-Phenolat-Ionen, monomolekular gelöst. Dies ist durch die Erfüllung des Lambert-Beer-Gesetzes und Untersuchungen durch Dampfdruckosmometrie belegt.^[47a] Zusatz von Wasser zu solchen Lösungen führt zu drastischen Änderungen ihrer Absorptions- und Emissionseigenschaften^[47a] sowie ihres photodynamischen Verhaltens.^[47b] Dies ist auf die Bildung von Dimeren bei geringen Konzentrationen^[47b] und von H-Aggregaten bei höheren Konzentrationen zurückzuführen.^[40, 47a]

Für die Dimere folgt aus der Excitontheorie eine bezüglich der mittleren Ringebenen parallele, hinsichtlich der Dipolachsen orthogonale Anordnung.^[47b] Aus Messungen des Kern-Overhauser-Effekts (NOE) an strategischen ¹H-NMR-Signalen und den zugehörigen Spin-Gitter-Relaxationszeiten folgt für die H-Aggregate das Vorliegen von Homoassoziaten aus wenigstens vier Molekülen, die mit jeweils um 180° versetzten *C*₂-Achsen gestapelt sind (Abbildung 16).^[47a] Läßt man wasserhaltige Hypericinalösungen einige Zeit stehen, so fallen polymere Aggregate aus, die elektronenmikroskopisch darstellbar sind.^[47c] Die Bildung von J-Aggregaten ist im Falle des gut wasserlöslichen Hypericinderivates **53** (Abbildung 17) im Konzentrationsbereich oberhalb 10⁻⁴ M wahrscheinlich.^[47d]

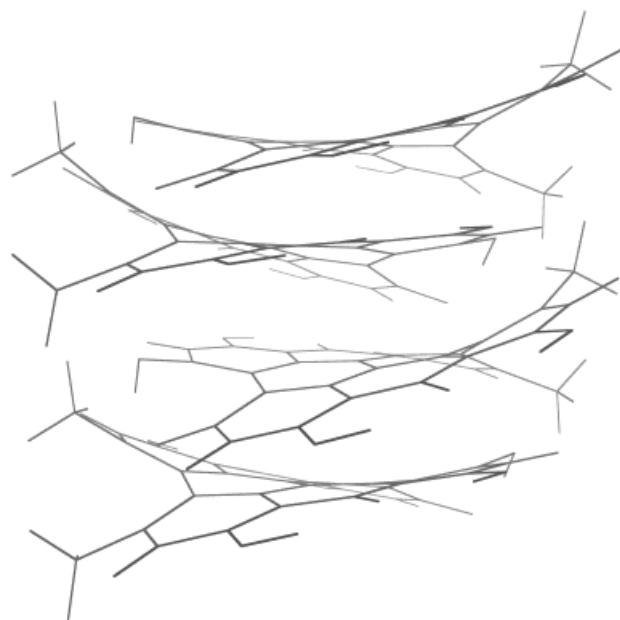


Abbildung 16. Schematische Darstellung^[46] eines Hypericin-3-at-H-Aggregates.

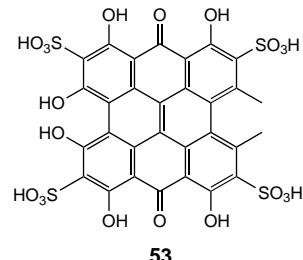
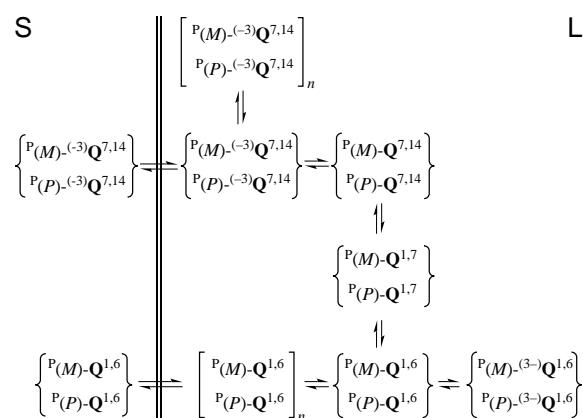


Abbildung 17. Für das wasserlösliche Hypericiderivat **53** ist die Bildung von J-Aggregaten bei Konzentrationen > 10⁻⁴ M wahrscheinlich.

4.5. Synopsis

Faßt man nun die aus den oben diskutierten Detailuntersuchungen des komplexen Gleichgewichtssystems von Phenanthroperylechinonen, besonders an Hypericin **2**, erhaltenen Ergebnisse zusammen, so ergibt sich das in Schema 13 gezeigte, experimentell fundierte Gleichgewichtsdiagramm. So ist zunächst vor allem durch Röntgenstrukturanalyse gesichert,^[38b, 41a] daß im Festkörper (S) des Hypericinat-Ions das Propellerkonformer des **Q**^{7,14}-Tautomers als Racemat ^{P(M)}-(-³)**Q**^{7,14} + ^{P(P)}-(-³)**Q**^{7,14} vorliegt.

In Lösung (L) wird, abhängig von Lösungsmittel, Konzentration und Protonenkonzentration, das Dissoziations- und Homoassoziationsgleichgewicht dieses Speziessystems für die Anwesenheit einer bestimmten Spezies ausschlaggebend.^[23c, 38a, 44c, 45c,d, 47a] Darüber hinaus führen hohe Konzentrationen in aprotischen, wenig polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder aliphatischen Estern sowie der Zusatz von Lewis-Säuren im Wege des **Q**^{1,7}-Tautomers zum **Q**^{1,6}-Tautomer, das extrem schlecht löslich ist. Dies kann zur Anreicherung oder sogar Isolierung dieses Tautomers genutzt werden.^[45e, 48a] Es ist ebenfalls in Dissoziations- und Assoziationsgleichgewichte eingebunden. Weiterhin dürfte es nach einer



Schema 13. Das komplexe Gleichgewichtssystem von Phenanthropylenchinonen, wie es bislang vor allem für **2** aus experimentellen Hinweisen zugänglich ist. Geschweifte Klammern stehen für racemische Gemische und eckige für Assoziate von n Molekülen. S bezeichnet den kristallinen Zustand, L den Lösungszustand.

Reihe von Untersuchungen weitgehend sicher sein,^[45e, 48a, 48b] daß undissoziert kristallisierendes **2** in Form seines $\mathbf{Q}^{1,6}$ -Tautomers vorliegt.

All diese Ergebnisse legen es eindringlich nahe, daß bezüglich des Vorliegens einer Spezies unter bestimmten experimentellen Randbedingungen im Rahmen von Untersuchungen der physiologischen und physikalischen Eigenschaften von Vertretern der Phenanthropylenchinon-Verbindungsklasse besondere Sorgfalt am Platze ist.

5. Lichtabsorption und -emission – angeregte Zustände

Das ausgedehnte Konjugationssystem von **1** macht dessen Derivate zu intensiven Farbstoffen mit einzigartigen Eigenschaften der angeregten Zustände. Es nimmt deshalb nicht wunder, warum sie die Natur für mannigfaltige Aufgaben als Photosensibilisatoren und Photorezeptoren im Laufe der Evolution selektiert hat.

5.1. Absorption

Die Singulettabsorptionsbande des Chromophors von **1** bei etwa 420 nm wird durch zunehmende Substitution mit Hydroxy- und Alkylgruppen bathochrom verschoben und liegt bei den hochsubstituierten Derivaten wie Hypericin **2** bei knapp 600 nm (Abbildung 18). Diese Lage und auch die Gestalt der Absorptionsbanden wird nun für die einzelnen konkreten Verbindungen in charakteristischer Weise durch Verschiebungen der Gleichgewichtslagen im Rahmen des oben diskutierten komplexen Gleichgewichtssystems beeinflußt. Zwar haben Tautomerisierung und Konformationsänderungen (Torsion durch Substituenten, Schmetterlings- und Propellerkonformere) nur geringfügige und relativ uncharakteristische Änderungen zur Folge,^[37b, 45e, 48a] Deprotonierung, Protonierung und Assoziation führen demgegenüber aber zu teilweise drastischen Änderungen des Absorptionsverhaltens. Dabei sind Protonierung und Deprotonierung durch batho-

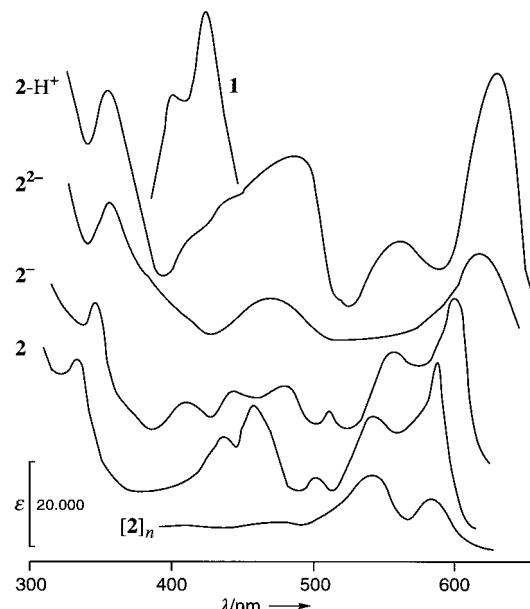


Abbildung 18. UV-Vis-Spektren des Grundgerüsts Phenanthropylenchinon **1** und von Hypericin **2** (in 80proz. Ethanol), ferner von dessen Protonierungs- (2-H^+ ; 80proz. Ethanol, $\text{pH} \approx 0.5$), *bay*-Deprotonierungs- (2^- ; 80proz. Ethanol, $\text{pH} \approx 6$) und *bay,peri*-Dideprotonierungs-Produkten (2^{2-} ; 80proz. Ethanol, $\text{pH} 12$) sowie des H-Aggregates ($[2]_n$; H_2O).

chrome Verschiebungen gekennzeichnet. Von besonderem diagnostischem Wert für die Dissoziation von Hydroxygruppen ist hiebei die Intensität und Form des zweiten Bandensystems um 450 nm (Abbildung 18). Wie für H-Aggregate charakteristisch, ist das Absorptionsspektrum bei verringriger Intensität hypsochrom verschoben und zeigt zudem die zu erwartende Excitonauflösung (Abbildung 18).^[47a]

Das eben geschilderte phänomenologische Verhalten der Lichtabsorption von Phenanthropylenchinonen läßt sich mit semiempirischen Rechenmethoden vom PPP-Typ ausgezeichnet beschreiben und verstehen.^[37b] Die starke Strukturierung der Absorptionsbanden röhrt von überlagerten Schwingungsbanden her.^[37b, 49a] Die aus solchen Rechnungen folgende Bandenpolarisation ist einerseits durch Analyse der Emissionspolarisation,^[49b] andererseits durch die direkte Messung der Bandenpolarisation bestätigt worden.^[37b] Für letzteres Experiment löste man das Hypercinderivat $(-3)\mathbf{54}$ (Abbildung 19) in einer Polyethylenfolie und untersuchte das durch Strecken der Folie teilweise orientierte Molekül spektroskopisch mit polarisiertem Licht.^[37b] Die so abgeleitete Polarisation macht es nunmehr auch verständlich, daß vor allem, wie oben erwähnt, das kurzwellige Bandensystem besonders empfindlich auf Veränderungen in der *bay*-Region reagiert.

5.2. Emission

5.2.1. Fluoreszenz

Hydroxyphenanthropylenchinonderivate zeigen in Lösung in der Regel eine kräftige Fluoreszenz mit guten bis mittleren Quantenausbeuten, die nur geringe Stokes-Verschiebung und zumeist ausgeprägte Schwingungsstrukturierung aufweist. Sie ist mäßig vom Ionisationszustand

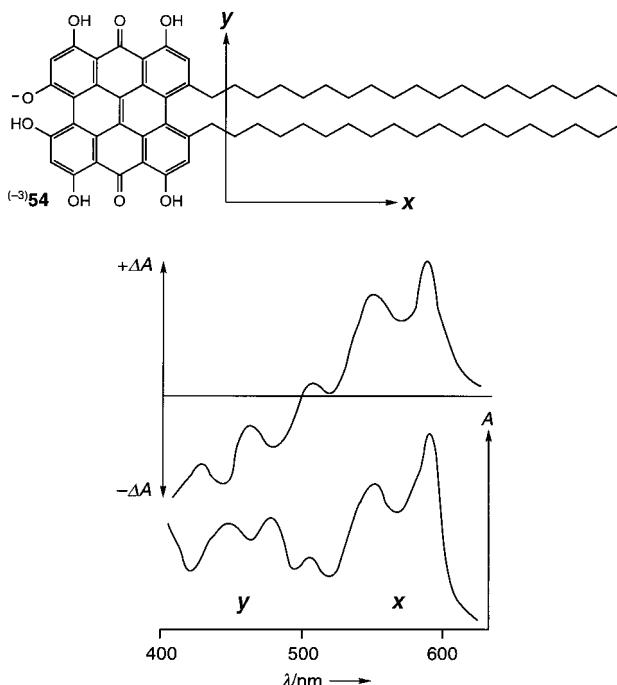


Abbildung 19. Absorptions- (A) und Polarisationspektrum ($ΔA$) des in Polyethylen gelösten und durch Strecken orientierten Hypericinderivates $(-3)\text{-}54$. Die Polarisationskurve erhält man durch Subtraktion der Absorption bei senkrechter Orientierung des Polarisators zur Streckungsrichtung von der mit entsprechend paralleler Orientierung erhaltenen Absorption. Die Polarisation der beiden Bandensysteme ergibt sich dann als x und y .

der Hydroxygruppen oder von der Tautomerie abhängig,^[23c, 37b–d, 38a, 39, 44b, 48a, 50a] allerdings verlischt sie völlig bei der Bildung von H-Aggregaten und wird durch Kernbromierung ebenfalls stark gedämpft.^[47a, 50b] Als Illustration möge hier das bislang am ausführlichsten studierte *bay*-Hypericinat-Ion $(-3)\text{-}2$ dienen.^[51, 52] Es zeigt bei 595 nm eine um 5 nm zur Absorptionsbande Stokes-verschobene Fluoreszenzbande (Ethanol), der bei Raumtemperatur eine um etwa 80% schwächere Bande bei ca. 640 nm folgt. Bei 77 K wurde diese rudimentäre Schwingungsstruktur erwartungsgemäß schärfer und um eine Bande bei 700 nm reicher.^[52e] Bei 1.2 K ist diese Strukturierung schließlich mit einem Bandenzug bei 595 (100), 610 (30), 644 (26), 663 (7, Schulter) und 702 (9) nm (relative Intensität) voll ausgeprägt.^[50a] Die Quantenausbeute der Fluoreszenz beträgt etwa 0.2 bis 0.3;^[47a, 53] die Fluoreszenz klingt mit einer mittleren Lebensdauer von etwa 5 ns monoexponentiell ab.^[22g, 52a] Sie unterliegt sowohl der Eigen-^[53b] wie auch Fremdlösung durch Elektronendonoren und Elektronenacceptoren.^[22g, 52d,g] Letzteres deutet darauf hin, daß diese Verbindungsklasse einerseits wie Elektronenacceptoren vom Typ der Chinone, andererseits wie Elektronendonoren vom Typ der Arylketone fungieren kann.^[52g] H-Aggregate weisen praktisch keine Fluoreszenz mehr auf.^[47a] Die Emission des ersten Singulettzustandes wird mit einer Verzögerung im Bereich von 10 ps aufgebaut, was intramolekularem Protonentransfer zugeschrieben wird.^[9k]

5.2.2. Phosphoreszenz

Informationen über die Phosphoreszenz und den Tripletztzustand von Hydroxyphenanthroperylechinonederivaten lie-

gen bislang nur für das *bay*-Hypericinat-Ion $(-3)\text{-}2$ und das Isohypericin **49** vor.^[22g, 49b, 50a, 52e, 53a, 54] Die Form der Phosphoreszenzbande von $(-3)\text{-}2$ ist der der Fluoreszenz analog.^[51] Bei 77 bzw. 1.2 K beobachtet man bei 755 (100), 779 (70), 836 (33) 936 (10) nm (relative Intensität) in Ethanol als Lösungsmittel eine Schwingungsprogression,^[52e, 50a] deren Phosphoreszenzquantenausbeute im Bereich von $\leq 10^{-3}$ liegt.^[53a] Der Tripletztzustand wird jedoch sehr effizient vom Singulettzustand aus populiert, die Quantenausbeute für diese Intersystemkonversion liegt um 0.7.^[54a] Der Tripletztzustand klingt monoexponentiell mit einer mittleren Lebensdauer von wenigen Millisekunden ab.^[50a, 52e, 53a] Die verschiedenen Möglichkeiten des Energietransfers aus dem Tripletztzustand von $(-3)\text{-}2$ waren Gegenstand intensiver Untersuchungen und sollen im Rahmen der photochemischen Reaktionen (Abschnitt 10.2) besprochen werden.^[22g, 53a, 54b]

6. Chiroptische Eigenschaften

Aufgrund der C_1 - oder C_2 -Symmetrie der Propellerkonformere von *bay*-substituierten Phenanthroperylechinonen sind diese chiral und demnach prinzipiell in ihre Antipoden spaltbar. Da jedoch in vielen Derivaten die Aktivierungsbarriere für die Racemisierung relativ niedrig liegt, hat die ausführliche Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften und damit eine Ableitung der Absolutkonfiguration unterblieben müssen, bis die Diastereomere **51** und **52** (Abbildung 15) verfügbar waren. Diese zeigen ausgeprägte Cotton-Effekte im Bereich der beiden Hauptabsorptionsbandsysteme, die entgegengesetztes Vorzeichen haben und für die beiden Derivate $(-3)\text{-}51$ und $(-3)\text{-}52$ praktisch deckungsgleich und jeweils für die beiden Diastereomere spiegelbildlich sind (Abbildung 20).^[55a] Dies belegt, daß die jeweils beobachteten

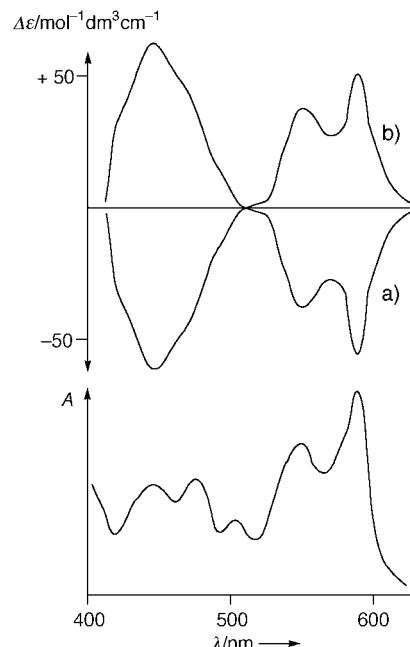


Abbildung 20. Circular dichroismus- ($Δε$) und Absorptionsspektren (A ; deckungsgleich) der beiden Diastereomere $(R,P)\text{-}(-3)\text{-}51$ (a) und $(R,M)\text{-}(-3)\text{-}51$ (b) in Ethanol.

chiroptischen Effekte tatsächlich auf die intrinsische Helizität des Phenanthroperylenchinonchromophors zurückzuführen sind und nicht durch Induktion der Menthylreste verursacht werden.

Chromophore mit formaler oder intrinsischer C_2 -Symmetrie lassen sich mit der Wagnière'schen C_2 -Regel beschreiben.^[56] Aus deren Anwendung (Abbildung 21) folgt für das Diastereomer mit negativem Cotton-Effekt der langwelligen

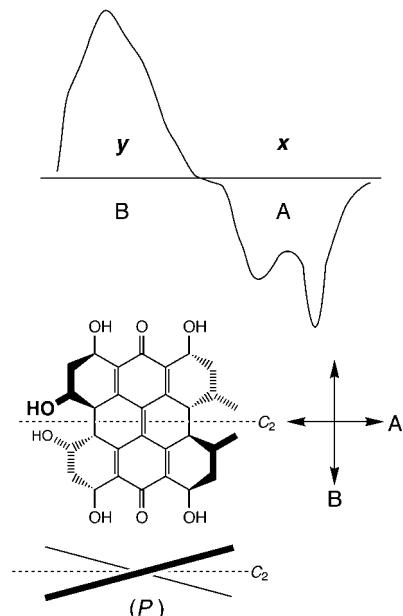


Abbildung 21. Anwendung der C_2 -Regel^[56] auf den Hypericinchromophor: Für x- und y-Polarisation der langwelligen bzw. kurzweligen Banden (Abbildung 19) folgt für die Punktgruppe C_2 die Symmetrie A bzw. B der zugehörigen Übergänge; daraus folgt bei einem negativen Cotton-Effekt der langwelligen Bande die Absolutkonfiguration (P).^[55a]

Bande die Absolutkonfiguration (P).^[55a] Die Untersuchung von **51** und **52** unter Bedingungen, die zur Vorherrschaft bestimmter Spezies führen (siehe Abschnitt 4.5), ergibt praktisch keine Änderung von Form und Intensität der chiroptischen Signale. Dies bedeutet, daß die intrinsische Helizität und damit die chiroptischen Eigenschaften für die Chromophore der *bay*-ionisierten, nicht-ionisierten und tautomeren Formen gleich bleiben.^[55a] Semiempirische Rechnungen bestätigen die aus der C_2 -Regel abgeleitete Absolutkonfiguration und zeigen darüber hinaus, daß die beobachteten intensiven chiroptischen Signale die Propellerkonformation voraussetzen,^[55a] da die Schmetterlingskonformation nur zu marginalen chiroptischen Effekten führen würde.^[55b]

Die so abgeleitete Absolutkonfiguration für den Hydroxyphenanthroperylenchromophor erlaubt auch eine Zuordnung für den Stentorinchromophor von **14** (Abbildung 5). Aus der beobachteten Folge von positivem und negativem Cotton-Effekt der langwelligen und kurzweligen Absorptionsbanden des nativen Stentorin-Protein-Komplexes^[22f] folgt dessen Absolutkonfiguration (*M*).^[55a] Demnach sollten die Gymnochrome B und D (**10** und **12**,^[20a] Abbildung 4) die Absolutkonfiguration (P) und Isogymnochrom D (**13**,^[20a] Abbildung 4) die Absolutkonfiguration (*M*) haben.

7. Schwingungs- und NMR-Spektren

Zahlreiche IR-Spektren von Hydroxyphenanthroperylenchinonchromophoren finden sich in der Literatur.^[6, 37a,c, 38a, 39, 45d, 47d, 50b] Darüber hinaus setzte man vor allem bei Hypericin **2** Fourier-Transform-Raman-Spektroskopie (FTRR),^[48b, 57a] Fluoreszenz- und Fluoreszenzanregungs-Spektroskopie^[49a] sowie Oberflächen-verstärkte Raman-Streuung (SERS) ein,^[48b, 57b] um daraus strukturrelevante Schwingungsdaten zu erhalten. Allerdings ist die dafür letztlich nötige Zuordnung über die typischen Bereiche von Hydroxy- und Carbonylschwingungen hinaus für die zu erwartenden 156 bzw. 153 Normalschwingungen von **2** (54 Atome) und seinem Phenolat-Ion (${}^{(-3)}\mathbf{2}$) (53 Atome) trotz Anstrengungen noch nicht allzuweit gediehen. Nichtsdestoweniger bilden aber empirische Anwendungen der Schwingungsspektroskopie ein wichtiges Werkzeug für die Ableitung struktureller Details von Phenanthroperylenchinonen, die auf anderem Wege kaum zugänglich sind.^[48b]

Obwohl die notorisch schlechte Löslichkeit vieler Phenanthroperylenchinone zu gewissen Einschränkungen führt, ist die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie für die Strukturanalyse in dieser Verbindungsklasse von höchster Bedeutung. Charakteristische chemische Verschiebungen, wie für das Hypericinat-Ion (${}^{(-3)}\mathbf{2}$) in Abbildung 22 beispielhaft gezeigt, sowie

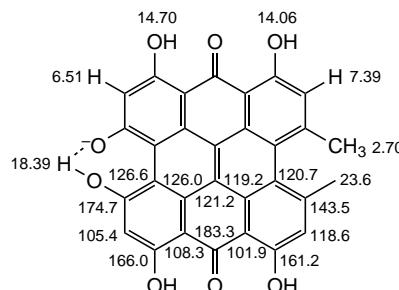


Abbildung 22. Chemische Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -Kerne des Hypericinat-Ions (${}^{(-3)}\mathbf{2}$) in $[\text{D}_6]\text{Dimethylsulfoxid}$ (nach Daten aus Lit. [6]).

auch die zweidimensionale Korrelationsspektroskopie bieten die Möglichkeit, fundierte Aussagen über Konstitution, Tautomerie, Ionisation, Wasserstoffbrückenbindungen und Austauschprozesse von Hydroxyphenanthroperylenchinonchromophoren zu treffen. Dies sei mit den folgenden Beispielen illustriert.

Die Ableitung der Konstitution von Stentorin **14** (Abbildung 5) und Isostentorin **50** (Schema 7) ist zweifelsfrei aus dem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der beiden *bay*-Diphenolate (${}^{(-3,-10)}\mathbf{14}$ und ${}^{(-3,-10)}\mathbf{50}$) möglich: Wie Abbildung 23 zeigt, befinden sich die beiden wasserstoffbrückengebundenen *bay*-Protonen von ${}^{(-3,-10)}\mathbf{14}$ bedingt durch den raschen Austausch auf der formalen C_2 -Symmetriechse und geben aufgrund ihrer unterschiedlichen Umgebung zwei Signale. Demgegenüber liegt für ${}^{(-3,-10)}\mathbf{50}$ eine zur mittleren Ringegebene senkrechte C_2 -Achse vor, die zu ununterscheidbaren *bay*-Protonen und damit zu einem einzigen Signal führt.^[23c]

Zweidimensionale ^1H -NOE-Korrelationsspektroskopie weist, wie Abbildung 24 zeigt, das Tetramethylderivat **54** als Pro-

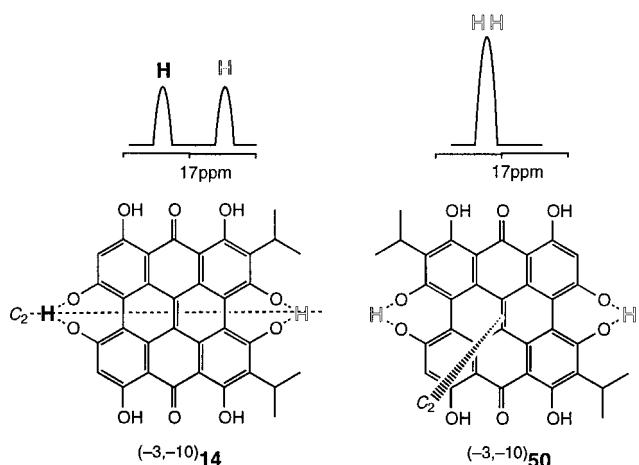


Abbildung 23. Die Konstitution von Stentorin **14** und Isostentorin **50** folgt aus den ^1H -NMR-Spektren ihrer Di-bay-phenolate.

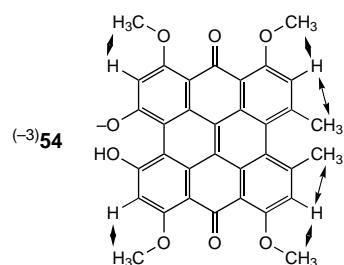


Abbildung 24. NOE-Korrelationen der Protonen von **54**.

dukt einer Methylierung eindeutig als das $\mathbf{Q}^{7,14}$ -Tautomer aus.^[44c]

Schließlich lassen die in Abbildung 22 gezeigten ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Hypericin-Ions $(-^3)\mathbf{2}$ unmittelbar aus der Lage und Zahl der Signale erkennen, daß die Ionisation einer Hydroxygruppe zu einem extrem stark über eine Wasserstoffbrücke gebundenen Phenolat geführt hat, das, vor dem Zeitfenster der Methode betrachtet, in raschem Austausch begriffen ist. Das Studium von sekundären Isotopeneffekten (H/D) läßt in Übereinstimmung mit anderen Methoden^[37b, 45a–c] auf eine unsymmetrische bay-Wasserstoffbrücke in $(-^3)\mathbf{2}$ schließen.^[45c]

8. Heteroassoziation

Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Homoassoziations-tendenz von Hydroxyphenanthroperylchlorinonen (Abschnitt 4.4) scheint es kaum verwunderlich, daß diese auch eine ausgeprägte Tendenz haben, mit Fremdmolekülen zu assoziieren. Hier ist zunächst die spezifische Solvatation zu nennen, die im Falle des Zusatzes von Benzol zu einer Lösung von **2**, wie ^1H -NMR-Experimente zeigen, zum Stapeln der Benzolmoleküle über der mittleren Ringebene des Pigmentes führt.^[47a] Während starke Elektronenacceptoren wie Tetra-cyanethylen offenbar keine Donor-Acceptor-Komplexe bilden,^[47a] beobachtet man solche im Falle von Donoren wie Durochinon oder Ferrocen.^[22g] Interessanterweise beobachtet man darüber hinaus für das Beispiel des Hypericins **2** (oder

$(-^3)\mathbf{2}$) zwei Verhaltensmuster. In einem Falle werden Pigment-H-Aggregate durch die Bindung an Wirtmoleküle solubilisiert, im anderen Fall bilden sich definierte Assoziate, in denen das Pigment monomolekular an den Wirt assoziiert und darüber hinaus sogar spezifisch orientiert vorliegen kann.^[47a]

So zeigen das Absorptionsspektrum und die Abwesenheit von Fluoreszenz von $\mathbf{2}$ ($(-^3)\mathbf{2}$) in Gegenwart wäßriger Lösungen von γ -Cyclodextrin, Lysozym, basischem Pankreas-Trypsin-Inhibitor, Melittin, Polylysin und DNA den charakteristischen Bandenzug der H-Aggregate, wie er in Abbildung 18 für $[\mathbf{2}]_n$ gezeigt ist.^[47a] Die dabei auftretende ausgeprägte Lösungsvermittlung ist als eine Assoziation der H-Aggregate an das jeweilige Wirtmolekül zu interpretieren. Mit Lipoproteinen wie HDL und LDL werden Heteroassoziate mit hohem Hypericinanteil beobachtet.^[9i]

Wie die Absorptionsspektren entsprechender Lösungssysteme zeigen, liegt monomolekulare Aggregation im Fall der Solubilisierung von Hydroxyphenanthroperylchlorinonen durch eine Reihe von Micell- und Vesikelbildnern vor.^[14n, 53a,b, 58a–c] Ob nun nichtkovalente oder kovalente Bindung zwischen den Apoproteinen und den Pigmenten des Stentorins und Blepharismins vorliegt, ist noch nicht bekannt. Da Versuche, Hydroxyphenanthroperylchlorinone über die Bildung von Schiff-Basen in Analogie zu den Sehpigmenten zwischen Carbonylgruppe und ϵ -Lysin-Aminogruppen zu binden, fehlgeschlagen sind,^[58d] ist eher davon auszugehen, daß es sich bei den nativen Pigmentsystemen eher um spezifische nichtkovalente Komplexe handelt.

Eine besondere Stellung nimmt die spezifische Heteroassoziation von $\mathbf{2}$ ($(-^3)\mathbf{2}$) an Serumalbumin ein, die ja von erheblicher Bedeutung für den Transport und die Verfügbarkeit dieses Pigments unter physiologischen Bedingungen ist. Der 1:1-Komplex von Human-Serumalbumin und $(-^3)\mathbf{2}$ ist (Bindungskonstante $K_b = 7.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$)^[58e] bequem isolierbar.^[47] Er zeigt gute Wasserlöslichkeit und weist gegenüber normalen Lösungen von $(-^3)\mathbf{2}$ nur geringfügig verschobene Absorptions- und Fluoreszenzcharakteristika auf. Seine Fluoreszenzpolarisation entspricht der von normalen Lösungen von $(-^3)\mathbf{2}$ in Tieftemperaturgläsern oder Glycerin, was auf eine relativ starre Positionierung des Chromophors am Albumin hinweist.^[47a] Was den Ort der Assoziation anbelangt, konnte durch Konkurrenzexperimente mit Diazepam, Warfarin und Bilirubin festgestellt werden, daß $(-^3)\mathbf{2}$ selektiv an die aktive Stelle der Domäne IIIA des Human-Serumalbumins bindet.^[47a] Darüber hinaus weisen Resonanz-Raman- und SERS-Daten darauf hin, daß auch eine Wechselwirkung mit dem Tryptophan der Domäne IIA, die nahe an IIIA gelegen ist und mit dieser eine gemeinsame Fläche aufweist,^[59a,b] vorliegt.^[58f] Wie die Röntgenstrukturanalyse dieses Proteins ergibt,^[59a,b] dürften es vor allem hydrophobe Wechselwirkungen sein, die für die Bindung verantwortlich sind. Dabei weisen Lochbrennenexperimente darauf hin, daß das gebundene Hypericin relativ flach an das Protein gebunden ist und weitgehend dem Lösungsmittel ausgesetzt ist.^[45b] Die langwellige Absorptionsbande von gebundenem $(-^3)\mathbf{2}$ zeigt einen Cotton-Effekt mit $\Delta\epsilon_{600}$ von +19.^[47a] Dies bedeutet vor dem Hintergrund der Ergebnisse zu den chiroptischen Eigenschaften des Chromophors (Abschnitt 6), daß durch die

Bindung eine nur partielle Bevorzugung des Propeller-Enantiomers mit der Konfiguration (*M*) vorliegt. Eine solche schwache partielle chirale Diskriminierung wurde auch aus Lochbrennexperimenten gefolgert.^[45b]

Im Falle von Oligonucleotiden mit einer Partialsequenz des HIV-„rev“-Gens wurde durch Resonanz-Raman-Spektroskopie eine sequenzspezifische Assoziation mit ⁽⁻³⁾**2** gefunden.^[47e]

9. Salze und Koordinationskomplexe

Aufgrund der ausgeprägten Acidität der *bay*-Region-Hydroxygruppen von Phenanthropylenchinonen ist die Salzbildung naheliegend. So kommt ja, wie in Abschnitt 2.1 erwähnt, Hypericin **2** vornehmlich als Kaliumsalz in pflanzlichem Material vor.^[6a] Von **2** wurden gelegentlich vor allem wegen ihrer Löslichkeitseigenschaften Salze mit einwertigen Gegenionen verwendet.^[13b, 41a, 45d, 48a, 59c,d] Bei den *bay*-hydroxylierten Fringeliten (Abbildung 5) bietet die Salzbildung mit zweiwertigen Ionen wie Ca^{2+} darüber hinaus die Möglichkeit zur Bildung polymerer Einheiten, die durch ihre extreme Unlöslichkeit zur Stabilität dieser Verbindungen im Fossil beitragen.^[25c]

Die *peri*-Hydroxygruppen in Nachbarschaft zu Carbonylgruppen bieten ideale Voraussetzungen für die Bildung von Chelaten mit Übergangsmetallionen. Solche Koordinationskomplexe können für Fringelit D und Zn^{2+} charakterisiert werden; das Bindungsprinzip lässt dementsprechend eine Vernetzung der oben erwähnten Ca^{2+} -Salzketten durch Übergangsmetallionen zu und führt damit letztlich zur außergewöhnlichen Stabilität dieser organischen Farbstoffe in fossilem Material.^[25c] Auf Chelatbildung mit Al^{3+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Gd^{2+} und Tb^{2+} ist auch für die *peri*-Hydroxygruppen von ⁽⁻³⁾**2** aufgrund bathochromer Verschiebungen in den Absorptionspektronen geschlossen worden.^[59e]

10. Reaktionen

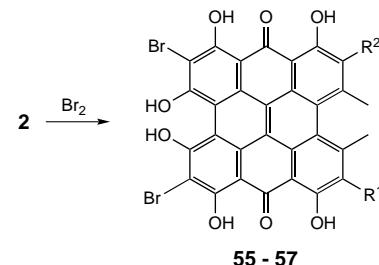
Präparativ brauchbare Reaktionen für die Derivatisierung von Phenanthropylenchinonen sind nur wenige bekannt. Die folgenden beiden Unterabschnitte umreißen die wichtigsten Reaktionsweisen, die aus dem Grund- und Anregungszustand heraus erfolgen.

10.1. Reaktionen des Grundzustandes

Protonierungen und Deprotonierungen wurden unter strukturellen Gesichtspunkten schon in Abschnitt 4.2 diskutiert. Definierte Reaktionsprodukte aus der chemischen oder elektrochemischen Reduktion oder Oxidation von Hydroxyphenanthropylenchinonen, die Hydrochinon- oder Bis-Chinonderivaten entsprachen, konnten bislang nicht isoliert werden. Wie ESR- sowie Elektronen-Kern-Doppel- und Tripel-Resonanz-Experimente zeigen, führt jedoch elektrochemische oder chemische (metallisches Kalium) Reduktion des Hypericinat-Ions ⁽⁻³⁾**2** in aprotischen Lösungsmitteln zum

tagelang stabilen Radikaldianion ^(-3,-peri)**2**[•].^[60b] Das auf diese Weise aus undissoziiertem **2** gebildete Radikal anion ⁽⁻³⁾**2**[•] ist jedoch kurzlebig und geht rasch in das eben erwähnte Radikaldianion ^(-3,-peri)**2**[•] über. Cyclovoltammetrie (reduzierender Teil des Cyclus) zwischen -1.0 bis -2.2 V belegt darüber hinaus eine Stufe für ⁽⁻³⁾**2** und möglicherweise auch ⁽⁻⁴⁾**2**[•].^[60b] Ein durch ein Viologen vermittelte photoinduzierter Elektronentransfer von **2** zu einer modifizierten Gold-elektrode wurde nachgewiesen.^[60e] Bei der Oxidation im Verlauf der Cyclovoltammetrie von ⁽⁻³⁾**2** zeigt sich in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel lediglich ein schlecht definierter, irreversibler Oxidationsprozeß unter Beteiligung mehrerer Elektronen im Bereich von +0.9 V an.^[60a]

Wie zu erwarten, ist die elektrophile Substitution an den Arenringen von Hydroxyphenanthropylenchinonen begünstigt. So führt die Umsetzung von Hypericin **2** mit Brom über die isolierbaren Di- und Trisubstitutionsprodukte **55** und **56** zum Tetrabromderivat **57** (Schema 14).^[50b] Analog liefert auch die Sulfonierung von **2** über die Hypericindi- und -trisulfonsäure die Tetrasulfonsäure **53** (Abbildung 17).^[47d]



Schema 14. Elektrophile Bromierung von Hypericin **2** zu **55** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$), **56** ($\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) und **57** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Br}$).

Wegen der ausgeprägten elektrophilen Aktivierung beobachtet man keine nucleophile Kernsubstitution, wohl aber können die phenolischen Hydroxygruppen oder deren Phenolat-Ionen als Nucleophile fungieren. Dabei reagieren die *bay*-Hydroxygruppen bevorzugt bei Alkylierungs- oder Acylierungsreaktionen.^[39, 44c, 45d] Radikalisch katalysierte Reaktionen, z.B. die ω -Halogenierung der Methylgruppen von **2**, verlaufen erfolglos.^[60c] Aber auch gegenüber Cycloadditionen mit Singulett-Sauerstoff, Dienen oder Dienophilen ist **2** weitgehend inert.^[47a]

Die massenspektrometrische Fragmentierung von Hydroxyphenanthropylenchinonen, vor allem solchen mit ionisierter *bay*-Hydroxygruppe wie ⁽⁻³⁾**2**, ist nach Elektrosprayionisation sehr charakteristisch. Die strukturellen Aspekte und Mechanismen der dabei beteiligten Reaktionen wurden ausführlich diskutiert,^[60d] deren Behandlung würde aber sicherlich über den Rahmen dieses Aufsatzes hinausführen.

10.2. Photochemische Reaktionen

Elektronentransferreaktionen von hydroxylierten Phenanthropylenchinonen, die aus dem angeregten Singulettzustand heraus erfolgen, können über die Lösung der Fluoreszenz durch Elektronenacceptoren und ESR-Detektion der entstandenen Radikalspezies nachgewiesen werden.^[22g]

Wegen des effizienten Intersystemtransfers ist aber vor allem der Triplettzustand ein idealer Ausgangspunkt für chemische Folgeprozesse. Wie sich herausstellt, kann der Triplettzustand einerseits wie bei den Chinonen als Quelle für den Anregungstransfer dienen (also als Elektronenacceptor auftreten), andererseits wie bei den Phenolen aber als Elektronendonator fungieren. Die meisten Untersuchungen dazu erfolgten am Hypericin **2** oder dessen *bay*-Phenolat-Ion (${}^{(-3)}\mathbf{2}$).^[14c,n, 52a, 54c, 58a–c, 61] Solche Reaktionen sind natürlich vor allem in Hinblick auf die Verwendung von Phenanthropylenchinonen für die photodynamische Therapie (Abschnitt 2.1) wie auch hinsichtlich ihrer Funktion als Photorezeptoren (Abschnitte 2.2 und 2.3) bedeutsam.

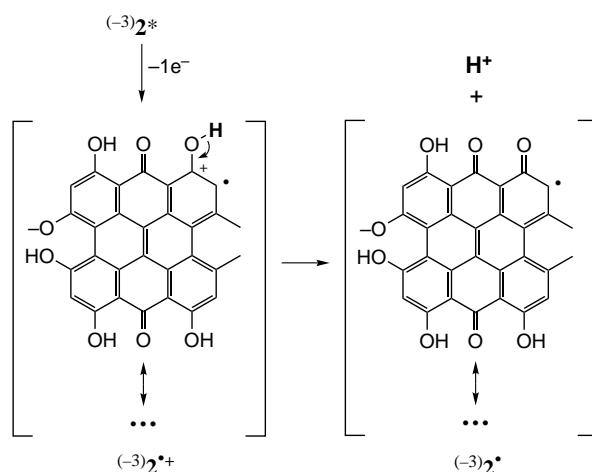
Dabei steht der Anregungstransfer für die Bildung von Singuletsauerstoff (${}^3\mathbf{2} + \text{O}_2 \rightarrow \mathbf{2}^+ + {}^1\text{O}_2$; Quantenausbeute $\Phi_{\Delta} \approx 0.4$)^[61f] im Vordergrund. Dieses photochemische Verhalten ist dem Reaktionstyp II photosensibilisierter Reaktionen zuzuordnen.^[62] Daneben ist die photochemisch induzierte Disproportionierung (${}^3\mathbf{2} + \mathbf{2} \rightarrow \mathbf{2}^\cdot + \mathbf{2}^{\cdot+}$) möglich, die durch ESR-Untersuchungen belegt ist und auch schon in geringem Umfang in hochkonzentrierten Lösungen oder Homoaggregaten im Grundzustand stattfindet.^[61c] Diese Reaktion ist vergleichbar zur Entstehung des Superoxidradikals durch direkte Reaktion der Tripletspezies mit Sauerstoff (${}^3\mathbf{2} + \text{O}_2 \rightarrow \mathbf{2}^+ + \text{O}_2^\cdot$).^[61c,d] Dies wird aber auch durch eine Folgereaktion aus dem Radikal anion ($\mathbf{2}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \mathbf{2}^+ + \text{O}_2^\cdot$) entstehen können.^[61d] Diese Reaktionen sind dem Photosensibilisierungstyp I zuzuordnen.^[61d, 62]

Der angeregte Zustand von Hydroxyphenanthropylenchinonen kann aber auch indirekt als Quelle einer lichtinduzierten Protonenübertragung dienen, was für deren Funktion von erheblicher Bedeutung ist (Abschnitte 2.1–2.3). Untersuchungen an (${}^{(-3)}\mathbf{2}$), das zusammen mit einem Fluoreszenz-pH-Indikator in Vesikel inkorporiert wurde, zeigen unter Verwendung von Fluoreszenzmessungen und Epifluoreszenzmikroskopie, daß nach Anregung ein Proton innerhalb einiger 10 µs auf den Indikator übertragen wird.^[58c, 63] Wie Studien an partiell O-alkylierten Hypericinderivaten nahelegen, stammt dieses Proton vor allem aus der *peri*-Region des Pigments.^[63]

Was den Ablauf dieser Reaktion anbelangt, ist davon auszugehen, daß die Aciditätserhöhung durch die Anregung in den Singulett- und in der Folge in den Triplettzustand kaum ausreicht, um die relativ große pK_a -Kluft zwischen Donor und Acceptor zu überbrücken. Durch Elektronentransfer aus dem angeregten Singulett- oder Triplettzustand, (${}^{(-3)}\mathbf{2}^*$) (siehe oben), entsteht jedoch das Radikalkation (${}^{(-3)}\mathbf{2}^+$) (Schema 15),^[22g] das in Analogie zum Fall des Tyrosins, bei dem die Acidität nach Anregung und Elektronentransfer um etwa zehn Größenordnungen erhöht ist,^[64] eine drastische Erhöhung der Acidität gegenüber dem Grundzustand von (${}^{(-3)}\mathbf{2}$) aufweisen sollte. Diese Spezies ist ausreichend langlebig, um auch mit dem beobachteten Zeitcharakteristikum der Reaktion in Einklang zu sein.^[63]

11. Zusammenfassung und Ausblick

Hydroxysubstituierte Phenanthropylenchinone bilden eine faszinierende Naturstoffgruppe, deren Vertreter, z.B.



Schema 15. Photoinduzierter Protonentransfer beim Hypericinat-Ion (${}^{(-3)}\mathbf{2}$).

Hypericin oder Stentorin, wichtige physiologische Eigenschaften haben. Diese reichen von der therapeutisch nutzbaren Photosensibilisierung bis zur Funktion als Photorezeptoren. Ihre Chemie ist vor allem durch ein komplexes vernetztes System von Tautomerie-, Dissoziations-, Torsions- und Assoziationsgleichgewichten gekennzeichnet, die unmittelbar die chemischen, physikalischen, reaktiven und demzufolge auch physiologischen Eigenschaften dieser Verbindungen abhängig von den jeweiligen Umgebungsparametern bestimmen.

Obwohl sich unsere Kenntnis der Chemie dieser Verbindungsgruppe im vergangenen Jahrzehnt sehr erweitert hat, zeigt sie noch Lücken, die es angesichts ihrer Bedeutung für Physiologie und Medizin zu schließen gilt. So fehlt für das oben diskutierte komplexe Gleichgewichtssystem, vor allem hinsichtlich einer „harten“ Strukturzuordnung von Tautomeren unter physiologischen Randbedingungen, eine ausführliche Untersuchung. Details der Chemie und Photochemie der photosensorischen Pigmente sind bislang nur in Ansätzen bekannt, und über die Bindung dieser Chromophore an die entsprechenden Proteine sowie die Reaktionskaskaden, die zum physiologischen Signal führen, herrscht weitgehend Unklarheit. Die Beschäftigung mit der Chemie der Phenanthropylenchinone bleibt also weiterhin eine Herausforderung!

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern und Mitdenkern, deren Namen im Literaturverzeichnis aufgeführt sind, für Ihre Einsatzfreude – ohne ihren Enthusiasmus wären Resultate ausgeblieben. Den Professoren F. Lenci (Istituto Biofisica CNR, Pisa) und D. C. Wood (University of Pittsburgh) sei für die Stentor- und Blepharismabilder und Herrn B. Gura (Universität Linz) für seine Hilfe bei der Herstellung einiger Graphiken sehr herzlich gedankt. Ebenso danke ich Herrn Prof. K. Grubmayr (Universität Linz) für seine stete Diskussionsbereitschaft.

Eingegangen am 22. September 1998,
ergänzte Fassung am 4. Januar 1999 [A303]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3134–3154

- [1] a) L. Roth, *Hypericum, Hypericin: Botanik, Inhaltsstoffe, Wirkung*, ecomed, Landsberg, **1990**; b) P. Dioskorides, *De Materia Medica*, Übersetzung von Uffenbach, Frankfurt, **1614**; c) P. A. Matthiolus, *Kräuterbuch* (Hrsg.: J. Camerius), Frankfurt, **1590**; d) der Beiname für Johanniskraut, „figa daemonum“, könnte auf den Dämon der Depression hinweisen;^[1a] e) *Taxa Medicamentorum in Pharmacopoea Austriae-Provinciali contenorum*, 2. Aufl., von Trattern, Wien, **1790**, S. 36; f) C. Cerny, *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1911**, 73, 371–382.
- [2] a) R. Germer, *Flora des pharaonischen Ägypten*, Zabern, Mainz, **1985**; b) R. Germer, persönliche Mitteilung: einige *Hypericum*-Arten waren und sind im Sinai heimisch, jedoch nicht im Niltal. Weder in Form von Grabbeigaben, noch in der bildenden Kunst oder im überaus umfangreichen Papyruserbe, das die alten Ägypter uns hinterlassen haben, findet sich bislang ein Hinweis darauf, daß *Hypericum* den alten Ägyptern bekannt war oder sie es verwendet haben; c) L. Manniche, *An ancient Egyptian herbal*, British Museum Press, London, **1993**; d) V. Täckholm, *Students' Flora of Egypt*, Kairo, **1956**.
- [3] a) W. Hausmann, *Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie, Strahlentherapie VIII*, Sonderband, Urban & Schwarzenberg, Berlin, **1923**; b) H. F. Blum, *Photodynamic Action and Diseases caused by Light*, Reinhold, New York, **1941**; c) A. C. Giese, *Photochem. Photobiol. Rev.* **1980**, 5, 229–255.
- [4] a) H. Brockmann, M. N. Haschad, K. Maier, F. Pohl, *Naturwissenschaften* **1939**, 27, 555; b) H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier, M. N. Haschad, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 553, 1–52; c) H. Brockmann, E. H. von Falkenhagen, R. Neeff, A. Dorlars, G. Budde, *Chem. Ber.* **1951**, 84, 865–887; d) H. Brockmann, F. Kluge, H. Muxfeldt, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2302–2318; e) H. Brockmann, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1957**, 14, 141–185.
- [5] a) D. Meruelo, G. Lavie, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 5230–5234; b) P.-S. Song, C. Chin, I. Yamazaki, H. Baba, *Int. J. Quantum Biol. Symp.* **1977**, 4, 305–315; c) A. C. Giese, *Photochem. Photobiol. Rev.* **1981**, 6, 139–180.
- [6] a) H. Falk, W. Schmitzberger, *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 731–739; b) die Positionen 3,4 und 10,11 werden als *bay*-Regionen, die Positionen 6,7,8 und 1,13,14 als *peri*-Regionen bezeichnet.
- [7] a) H. J. Banks, D. W. Cameron, W. D. Raverty, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1509–1515; b) M. Gill, A. Gimenez, R. W. McKenzie, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1251–1256.
- [8] a) R. Samuels, P. Knox, *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 855–862; b) S. L. Sandberg, M. R. Berenbaum, *J. Chem. Ecol.* **1989**, 15, 875–885.
- [9] a) J. Tang, J. M. Colacino, S. H. Larsen, W. Spitzer, *Antiviral Res.* **1990**, 13, 313–325; b) J. B. Hudson, I. Lopez-Bazzocchi, G. H. N. Towers, *Antiviral Res.* **1991**, 15, 101–112; c) I. Lopez-Bazzocchi, J. B. Hudson, G. H. N. Towers, *Photochem. Photobiol.* **1991**, 54, 95–98; d) G. Moraleda, T. T. Wu, A. R. Jilbert, C. E. Aldrich L. D. Condrey, S. H. Larsen, J. C. Tang, J. M. Colacino, W. S. Mason, *Antiviral Res.* **1993**, 20, 235–247; e) N. D. Weber, B. K. Murray, J. A. North, *Antiviral Chem. Chemother.* **1994**, 2, 83–90; f) M. J. Fehr, S. L. Carpenter, J. W. Petrich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1339–1344; g) D. Freeman, E. Kapinus, D. Lavie, G. Lavie, D. Meruelo, Y. Mazur, *Pol. J. Chem.* **1994**, 68, 1435–1436; h) S. Carpenter, M. J. Fehr, G. A. Kraus, J. W. Petrich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 12273–12277; i) G. Lavie, Y. Mazur, D. Lavie, D. Meruelo, *Med. Res. Rev.* **1995**, 15, 111–119; j) G. A. Kraus, W. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2633–2636; k) G. A. Kraus, W. Zhang, M. J. Fehr, J. W. Petrich, Y. S. Wannemuehler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 523–535; l) P. A. Cohen, J. B. Hudson, G. H. N. Towers, *Experientia* **1996**, 52, 180–183; m) D. Meruelo, G. Lavie, US-A 5506271 A, **1996** [Chem. Abstr. **1996**, 124, 307566g]; n) A. G. Panossian, E. Gabrielian, V. Manvelian, K. Jurcic, H. Wagner, *Phytomedicine* **1996**, 3, 19–28; o) L. Yip, J. B. Hudson, E. Gruszecka-Kowalik, L. H. Zalkow, G. H. N. Towers, *Phytomedicine* **1996**, 3, 185–190; p) E. J. Makovetska, I. I. Bojko, M. M. Usachova, T. V. Kovaljova, E. I. Kapinus, A. F. Lebeda, *Farm. Zh. (Kiev)* **1997**, 2, 93–97.
- [10] a) D. Meruelo, G. Lavie, WO-A 9007876 A1, **1990** [Chem. Abstr. **1991**, 114, 30191c]; b) D. Meruelo, G. Lavie, WO-A 9314197 A1, **1993** [Chem. Abstr. **1993**, 119, 167717b]; c) G. Lavie, Y. Mazur, D. Lavie, A. M. Prince, D. Pascual, L. Liebes, B. Levin, D. Meruelo, *Transfusion* **1995**, 35, 392–400; d) C. M. Zepp, D. L. Heefner, WO-A 9518530 A1, **1995** [Chem. Abstr. **1995**, 123, 237784e].
- [11] a) G. Lavie, F. Valentine, B. Levin, Y. Mazur, G. Gallo, D. Lavie, D. Weiner, D. Meruelo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 5963–5967; b) G. A. Kraus, D. Pratt, J. Tossberg, S. Carpenter, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 172, 149–153; c) D. Meruelo, G. Lavie, Y. Mazur, WO-A 9010438 A1, **1990** [Chem. Abstr. **1991**, 114, 199656u]; d) J. Lenard, A. Rabson, R. Vanderoef, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 158–162; e) S. Degar, A. M. Prince, D. Pascual, G. Lavie, B. Levin, Y. Mazur, D. Lavie, L. S. Ehrlich, C. Carter, D. Meruelo, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1992**, 8, 1929–1936; f) J. B. Hudson, L. Harris, G. H. N. Towers, *Antiviral Res.* **1993**, 20, 173–178; g) N. R. Stevenson, J. Lenard, *Antiviral Res.* **1993**, 21, 119–127.
- [12] a) P.-S. Chung, R. E. Saxton, M. B. Paiva, C.-K. Rhee, J. Soudant, A. Mathey, C. Foote, D. J. Castro, *Laryngoscope* **1994**, 104, 1471–1476; b) C. Hadjur, M. J. Richard, M. O. Parat, A. Favier, P. Jardon, *J. Photochem. Photobiol. B* **1995**, 27, 139–146; c) P. Miskovsky, F. Sureau, L. Chinsky, P.-Y. Turpin, *Photochem. Photobiol.* **1995**, 62, 546–549; d) W. Zhang, L. Anker, R. E. Law, D. R. Hinton, R. Gopalakrishna, Q. Pu, U. Gundimeda, M. H. Weiss, W. T. Couldwell, *Clin. Cancer Res.* **1996**, 2, 843–846; e) I. S. Melnik, S. M. Dets, T. V. Rusina, N. A. Denisov, E. M. Braun, V. O. Kikot, V. A. Chornyi, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1996**, 2675, 67–74; f) A. L. Vandenbergbaerde, K. R. Geboes, J. F. Cuveele, P. M. Agostinis, W. J. Merlevede, P. A. De Witte, *Anticancer Res.* **1996**, 16, 1619–1626; g) Q. M. Van der Werf, R. E. Saxton, A. Chang, D. Horton, M. B. Paiva, J. Anderson, C. Foote, J. Soudant, A. Mathey, D. J. Castro, *Laryngoscope* **1996**, 106, 479–483; h) K.-S. Kil, Y.-N. Yum, S.-H. Seo, K.-T. Lee, *Arch. Pharmacal Res.* **1996**, 19, 490–496; i) H. Koren, G. M. Schenk, R. H. Jindra, G. Alth, R. Ebermann, A. Kubin, G. Koderhold, M. Kreitner, *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, 36, 113–119; j) A. L. Vandenbergbaerde, P. A. de Witte, *Phytother. Res.* **1996**, 10, Suppl. 1, S150–S152; k) A. L. Vandenbergbaerde, J. F. Cuveele, P. Proot, B. E. Impens, W. J. Merlevede, P. A. de Witte, *J. Photochem. Photobiol. B* **1997**, 38, 136–142; l) S. M. Dets, A. Y. Joffe, A. N. Buryi, N. A. Denisov, I. S. Melnik, A. H. Ravicz, H. Andrew, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1997**, 2972, 173–178; m) M. Weller, M. Trepel, C. Grimmel, M. Schabert, D. Bremen, S. Krajewski, J. C. Reed, *Neurol. Res.* **1997**, 19, 459–470; n) W. Zhang, R. E. Law, D. R. Hinton, W. T. Couldwell, *Cancer Lett. (Shannon, Ire.)* **1997**, 120, 31–38; o) J.-I. Kim, J.-H. Hoon, H.-J. Park, S. K. Choi, K. T. Lee, *Arch. Pharmacal Res.* **1998**, 21, 41–45; p) S. A. S. Johnson, R. S. Pardini, *Free Radical Biol. Med.* **1998**, 24, 817–824; q) F. E. Fox, Z. Niu, A. Tobin, A. H. Rook, *J. Invest. Dermatol.* **1998**, 111, 327–332; r) F. Ugwu, A. L. Vandenbergbaerde, W. J. Merlevede, P. A. de Witte, *Anticancer Res.* **1998**, 18, 1181–1184; s) A. L. Vandenbergbaerde, E. M. Delaey, A. M. Vantieghem, B. H. Impens, W. J. Merlevede, P. A. de Witte, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 119–125.
- [13] a) D. Meruelo, G. Lavie, WO-A 9203049, **1992** [Chem. Abstr. **1992**, 117, 20506g]; b) D. Meruelo, G. Lavie, WO-A 9308797, **1993** [Chem. Abstr. **1993**, 119, 86035a]; c) D. Meruelo, G. Lavie, US-A 5514714 A, **1996** [Chem. Abstr. **1996**, 125, 26266r].
- [14] a) O. Suzuki, Y. Katsumata, M. Oya, S. Bladt, H. Wagner, *Planta Med.* **1984**, 50, 272–274; b) I. Takahashi, S. Nakanishi, E. Kobayashi, H. Nakano, K. Suzuki, T. Tamaoka, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 165, 1207–1212; c) C. Thomas, R. S. MacGill, G. C. Miller, R. S. Pardini, *Photochem. Photobiol.* **1992**, 55, 47–53; d) P. de Witte, P. Agostinis, J. Van Lint, W. Merlevede, J. R. Vandeneede, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, 46, 1929–1936; e) P. Agostinis, A. L. Vandenbergbaerde, A. Donella-Deana, L. A. Pinna, K.-T. Lee, J. Goris, W. Merlevede, J. R. Vandeneede, P. de Witte, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 49, 1615–1622; f) W. Zhang, R. E. Lawa, D. R. Hinton, Y. Su, W. T. Couldwell, *Cancer Lett. (Shannon, Ire.)* **1995**, 96, 31–35; g) T. Utsumi, M. Okuma, T. Kanno, Y. Takehara, T. Yoshioka, Y. Fujita, A. A. Horton, K. Utsumi, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 50, 655–662; h) A. Richter, D. E. Davies, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 50, 2039–2045; i) P. Agostinis, A. Donella-Deana, J. Cuveele, A. L. Vandenbergbaerde, S. Sarno, W. Merlevede, P. de Witte, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, 220, 613–617; j) H. Yu, S. T. Wolford, R. Kegode, W. Zhao, G. D. Osweiler, *Photochem. Photobiol.* **1996**, 64, 168–173; k) S. S. Brody, G. Papageorgiou, K. Alygizaki-Zorba, *Z. Naturforsch. C* **1997**, 52, 165–168; l) S. Sattler, U. Schaefer, W. Schneider, J. Hoelzl, C. M. Lehr, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 1120–1126; m) P. Miskovsky, D. Jancura, E. Kocisova, S. Sanchez-Cortes, F. Sureau, L. Chinsky, *Spectroscopy Biological Molecules Modern Trends (7. Eur. Conf.)*

- (Hrsg.: P. Carmona, R. Navarro, A. Hernanz), Kluwer, Dordrecht, **1997**, S. 377–378; n) H. Bouirig, D. Eloy, P. Jardon, *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.* **1992**, 89, 1391–1411; o) F. Sureau, P. Miskovsky, L. Chinsky, P. Y. Turpin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9484–9487; p) M. Ali Al-Akhras, L. I. Grossweiner, *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, 34, 169–175; q) J. Park, D. S. English, Y. Wanemuehler, S. Carpenter, J. W. Petrich, *Photochem. Photobiol.* **1998**, 68, 593–597.
- [15] S. N. Okpanyi, H. Lidzba, B. C. Scholl, H. G. Miltenburger, *Arzneim. Forsch.* **1990**, 40, 851–855.
- [16] a) J. Hözl, S. Sattler, H. Schütt, *Pharm. Ztg.* **1994**, 46, 9–29; b) W. E. Müller, C. Schäfer, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1996**, 136, 17–22; c) R. Kerb, J. Brockmoeller, B. Staffeldt, M. Ploch, I. Roots, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 40, 2087–2093; d) K. F. Rammert, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1996**, 136, 4131–4132; e) V. Butterweck, A. Wall, U. Liefländer-Wulf, H. Winterhoff, A. Nahrstedt, *Pharmacopsychiatry* **1997**, 30, 117–124; f) R. Teufel-Mayer, J. Gleitz, *Pharmacopsychiatry* **1997**, 30, 113–116; g) J. M. Cott, *Pharmacopsychiatry* **1997**, 30, 108–112; h) W. E. Müller, M. Rolli, C. Schäfer, U. Hafner, *Pharmacopsychiatry* **1997**, 30, 102–107; i) D. Wheatley, *Pharmacopsychiatry* **1997**, 30, 77–80; j) R. B. Raffa, *Life Sci.* **1998**, 62, 265–270; k) V. Butterweck, F. Petereit, H. Winterhoff, A. Nahrstedt, *Planta Med.* **1998**, 64, 291–294.
- [17] a) H. Brockmann, W. Sanne, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2480–2491; b) H. Brockmann, U. Franssen, D. Spitzner, H. Augustiniak, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1991–1994; c) H. Brockmann, D. Spitzner, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 37–40; d) A. L. Vandenbergaeerde, A. Kamuhabwa, E. Delaey, B. E. Himpens, W. J. Merlevede, P. A. de Witte, *J. Photochem. Photobiol. B* **1998**, 45, 87–94.
- [18] a) S. H. Wender, R. A. Gortner, O. L. Inman, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1733–1735; b) S. H. Wender, *Am. J. Vet.* **1946**, 7, 486–489; c) H. Brockmann, H. Lackner, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1575–1578.
- [19] a) J. A. Rideout, N. B. Smith, M. D. Sutherland, *Experientia* **1979**, 35, 1273–1274; b) J. A. Rideout, M. D. Sutherland, *Aust. J. Chem.* **1985**, 38, 793–808.
- [20] a) F. De Riccardis, M. Iorizzi, L. Minale, R. Riccio, B. Richer de Forges, C. Debitus, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6781–6787; b) eine eindrucksvolle Zusammenfassung über halogenierte Naturstoffe: G. W. Gribble, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1996**, 68, 1–467; c) P. A. Cohen, G. H. Neil Towers, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 520–526; d) P. A. Cohen, G. H. Neil Towers, *Phytochemistry* **1995**, 40, 911–915.
- [21] a) E. R. Lankester, *Q. J. Microsc. Sci.* **1873**, 26, 71–94; b) N. Tao, M. Orlando, J.-S. Hyon, M. Gross, P.-S. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2526–2528.
- [22] a) P.-S. Song, C.-A. Chin, I. Yamazaki, H. Baba, *Int. J. Quantum Chem. Quantum Biol. Symp.* **1977**, 4, 305–315; b) I. H. Kim, R. K. Prusti, P.-S. Song, D. P. Haeder, M. Haeder, *Biochim. Biophys. Acta* **1984**, 799, 298–304; c) I. H. Kim, J. S. Rhee, J. W. Huh, S. Florell, B. Faure, K. W. Lee, T. Kahsai, P.-S. Song, N. Tamai, *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, 1040, 43–57; d) P.-S. Song, I. H. Kim, S. Florell, N. Tamai, T. Yamazaki, I. Yamazaki, *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, 1040, 58–65; e) N. Tao, P.-S. Song, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1994**, 2189, 238–248; f) R. Dai, T. Yamazaki, I. Yamazaki, P.-S. Song, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1231, 58–68; g) T. A. Wells, A. Losi, R. Dai, P. Scott, S. Park, J. Golbeck, P.-S. Song, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 366–372.
- [23] a) D. W. Cameron, A. G. Riches, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2331–2334; b) H. Iio, K. Zenfuku, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5921–5924; c) H. Falk, E. Mayr, *Monatsh. Chem.* **1995**, 126, 1311–1321; d) D. W. Cameron, A. G. Riches, *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 409–424.
- [24] a) M. Blumer, *Mikrochemie* **1951**, 36/37, 1048–1055; b) *Nature* **1960**, 188, 1100–1101; c) M. Blumer, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1962**, 26, 225–227; d) M. Blumer, *Science* **1965**, 149, 722–726; e) M. Blumer, *Sci. Am.* **1976**, 234(3), 34–45.
- [25] a) H. Falk, E. Mayr, A. E. Richter, *Microchim. Acta* **1994**, 117, 1–5; b) H. Falk, *Fossilien* **1997**, 14, 89–93; c) H. Falk, E. Mayr, *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 353–360; d) bislang nachgewiesene Vorkommen von Fringeliten in Fossilien (siehe u. a. Lit. [25b,c]): *Millericrinus munitianus* ORBIGNY, Oberjura/Oxford, Liesberg, Baselland, CH; *Solenopora jurassica* BROWN, Oberjura/Oxford, Novion-Porcien, Dép. Ardennes, F; *Pentacrinites dargniesi* TERQUEM & JOURDY Mitteljura/Bajoc, Sennecy-le-grand/Saône-et-Loire, F; ein unbestimmter Strom-
- atolith, Untertrias/Buntsandstein, Huy bei Halberstadt, Harzvorland/Sachsen-Anhalt, D; *Encrinus robustus* ASSMANN bzw. *E. acculeatus* MEYER, Trias/Muschelkalk, Deuna/Worbis, Thüringer Becken, D; *Encrinus cf. brahl* OVERWEG, Trias/Unterer Muschelkalk, Weißenseborn bei Göttingen, D; *Chelocrinus carnalli* BEYRICH, Trias/Muschelkalk, Elvese bei Göttingen, D; *Encrinus liliiformis* LAMARCK, Trias/Muschelkalk, Alverdissen, D; *Bacterocrinus fusiformis* ROEMER, Mitteldevon/Eifel-Givet, Loogh-Schichten, Weinberg bei Kerpen, Eifel, D; *Cupressocrinites oprassus* GOLDFUSS, Mitteldevon/Eifel-Givet, Loogh-Schichten, Meerbüsch, Hillesheimer Mulde, Eifel, D; *Eucalyptocrinites* sp., Mitteldevon/Eifel-Givet, Loogh-Schichten, Meerbüsch, Hillesheimer Mulde, Eifel, D; *Spinocyrtia ostiolata* SCHLOTHEIM, Mitteldevon/Eifel, Junkerberg-Schichten, Gondelsheim, Prümmer Mulde, Eifel, D.
- [26] a) V. Arcichovskij, *Arch. Protistenkd.* **1905**, 6, 227–229; b) A. C. Giese, *Photochem. Photobiol. Rev.* **1981**, 6, 139–180; c) A. C. Giese, *Blepharisma, The Biology of a Light Sensitive Protozoan*, Stanford University Press, Stanford, **1973**.
- [27] a) G. Checucci, R. S. Shoemaker, E. Bini, R. Cerny, N. Tao, J.-S. Hyon, D. Gioffre, F. Ghetti, F. Lenci, P.-S. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5762–5763, 9588; b) M. Maeda, H. Naoki, T. Matsuoka, Y. Kato, H. Kotsuki, K. Utsumi, T. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7411–7414; c) der systematische Name für das Blepharisminskelett lautet 11-Phenyl-11H-benzo[4,10]anthra[2,1,9,8-nopqa]pleiaden-7,15-dion.
- [28] a) M. Kraml, W. Marwan, *Photochem. Photobiol.* **1983**, 37, 313–319; b) P. Scevoli, F. Bisi, G. Colombetti, F. Ghetti, F. Lenci, V. Passarelli, *J. Photochem. Photobiol. B* **1987**, 1, 75–84; c) F. Lenci, F. Ghetti, D. Gioffre, V. Passarelli, P. F. Heelis, B. Thomas, G. O. Phillips, P.-S. Song, *J. Photochem. Photobiol. B* **1989**, 3, 449–453; d) G. Checucci, F. Lenci, F. Ghetti, P.-S. Song, *J. Photochem. Photobiol. B* **1991**, 11, 49–55; e) F. Ghetti, G. Checucci, F. Lenci, P. F. Heelis, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, 13, 315–321; f) F. Ghetti, G. Checucci, F. Lenci, P. F. Heelis, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, 13, 315–321; g) T. Matsuoka, Y. Murakami, T. Furukohri, M. Ishida, K. Taneda, *Photochem. Photobiol.* **1992**, 56, 399–402; h) G. Checucci, G. Damato, F. Ghetti, F. Lenci, *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 686–689; I) T. Yamazaki, I. Yamazaki, Y. Nishimura, R. Dai, P.-S. Song, *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, 1143, 319–26; j) D. Gioffre, F. Ghetti, F. Lenci, C. Paradiso, R. Dai, P.-S. Song, *Photochem. Photobiol.* **1993**, 58, 275–279; k) H. Fabczak, S. Fabczak, P.-S. Song, G. Checucci, F. Ghetti, F. Lenci, *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, 21, 47–52; l) P. F. Heelis, B. J. Parsons, F. Ghetti, F. Lenci, C. A. Rowley-Williams, S. Naman, S. Navaratnam, *J. Photochem. Photobiol. B* **1994**, 24, 41–45; m) N. Angelini, R. Cubeddu, F. Ghetti, F. Lenci, P. Taroni, G. Valentini, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1231, 247–254; n) D. Spitzner, G. Höfle, I. Klein, S. Pohlan, D. Ammermann, L. Jaenike, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4003–4006.
- [29] a) S. Gatenbeck, *Acta Chem. Scand.* **1960**, 14, 296–302; b) S. Gatenbeck, *Acta Chem. Scand.* **1962**, 16, 1053–1054; c) T. M. Harris, P. J. Wittek, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3270–3271; d) T. M. Harris, A. D. Webb, C. M. Harris, P. J. Wittek, T. P. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 604–606; e) T. M. Harris, C. M. Harris, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 283–294; f) M. Gill, W. Steglich, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1987**, 51, 1–317; g) H. Inouye, E. Leistner in *The chemistry of the quinoid compounds 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1988**, S. 1293–1349; h) D. H. Sherman, M. J. Bibb, T. J. Simpson, D. Johnson, F. Malpartida, M. Fernandez-Moreno, E. Martinez, C. R. Hutchinson, D. A. Hopwood, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6029–6043.
- [30] a) H. Brockmann, W. Sanne, *Naturwissenschaften* **1953**, 40, 509; b) D. W. Cameron, W. D. Raverty, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1523–1533; c) D. W. Cameron, J. S. Edmonds, W. D. Raverty, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1535–1548.
- [31] H. Brockmann, H. Eggers, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 706.
- [32] a) O. Bayer in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–VII/3c, **1979**; b) Y. Naruta, K. Maruyama in *The chemistry of the quinoid compounds 2* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1988**, S. 241–402; c) R. H. Thomson, *Naturally Occuring Quinones III*, Chapman and Hall, London, **1987**, S. 345–526.
- [33] a) R. J. Mills, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4372–4385; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933.

- [34] a) H. Falk, G. Schoppel, *Monatsh. Chem.* **1991**, *122*, 739–744; b) H. Falk, J. Meyer, M. Oberreiter, *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 339–341.
- [35] a) D. Spitzner, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 55–56; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 46; b) G. Rodewald, R. Arnold, J. Griesler, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 56–57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 46–47.
- [36] a) H. J. Banks, D. W. Cameron, W. D. Raverty, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1509–1521; b) Y. Mazur, H. Bock, D. Lavie, CA 2,029,993, **1991** [Chem. Abstr.] **1992**, *116*, 6343z; c) U. Müller, V. Enkelmann, M. Adam, K. Müllen, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1217–1252.
- [37] a) H. Falk, A. F. Vaisburg, A. M. Amer, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 993–1000; b) C. Etzlstorfer, H. Falk, N. Müller, T. N. H. Tran, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 659–668; c) H. Falk, T. N. H. Tran, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 717–723; d) R. Altmann, C. Etzlstorfer, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 361–370.
- [38] a) H. Falk, E. Mayr, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 699–710; b) D. Freeman, F. Frolov, E. Kapinus, D. Lavie, D. Meruelo, Y. Mazur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 891–893.
- [39] H. Falk, G. Schoppel, *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 931–938.
- [40] a) G. Scheibe, *Kolloid Z.* **1938**, *82*, 1–14; b) K. Norland, A. Ames, T. Taylor, *Photogr. Sci. Eng.* **1970**, *14*, 295–307.
- [41] a) C. Etzlstorfer, H. Falk, N. Müller, W. Schmitzberger, U. G. Wagner, *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 751–761; b) I. Gutman, Z. Markovic, S. Solujic, S. Sukdolak, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 481–486; c) C. Etzlstorfer, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 855–863; d) J. W. Petrich, M. S. Gordon, M. Cagle, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1647–1651; e) I. Gutman, Z. Markovic, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1019–1024.
- [42] a) M. Randic, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1477–1481; b) I. Gutman, S. J. Cyvin, *Introduction to the Theory of Benzenoid Hydrocarbons*, Springer, Berlin, **1989**.
- [43] a) C. Etzlstorfer, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 1031–1039; b) C. Etzlstorfer, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 955–961.
- [44] a) H. Falk, J. Meyer, M. Oberreiter, *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 277–284; b) H. Falk, A. F. Vaisburg, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 361–364; c) R. Altmann, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 571–583; d) W. Ahrer, H. Falk, T. N. H. Tran, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 643–647; e) A. M. Amer, H. Falk, T. N. H. Tran, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1237–1243.
- [45] a) D. Freeman, F. Frolov, E. Kapinus, D. Lavie, G. Lavie, D. Meruelo, Y. Mazur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 891–893; b) M. Köhler, J. Gafert, J. Friedrich, H. Falk, J. Meyer, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 8567–8572; c) C. Etzlstorfer, H. Falk, E. Mayr, S. Schwarzsinger, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1229–1237; d) für eine neuere Übersicht siehe: S. Scheiner, *Hydrogen Bonding, A Theoretical Perspective*, Oxford University Press, Oxford, **1997**; e) E. I. Kapinus, H. Falk, T. N. H. Tran, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 623–635.
- [46] N. Müller, Programm „Ball & Stick“, V.3.7b4, Johannes Kepler Universität Linz, **1998**.
- [47] a) H. Falk, J. Meyer, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 753–762; b) L. Burel, P. Jardon, *J. Chim. Phys.* **1996**, *93*, 300–316; c) D. Lavie, D. Freeman, H. Bock, J. Fleischer, K. van Kranenburg, Y. Ittah, Y. Mazur, G. Lavie, L. Liebes, *Med. Chem. Adv. Proc. Int. Symp. 11th*, **1992**, 321–327; d) H. Falk, A. A. O. Sarhan, T. N. H. Tran, R. Altmann, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 309–318; e) E. Kocisova, L. Chinsky, P. Miskovsky, J. Biomol. Struct. Dyn. **1998**, *15*, 1147–1154.
- [48] a) C. Etzlstorfer, H. Falk, M. Oberreiter, *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 923–929; b) M. Mylrajan, P. Hildebrandt, Y. Mazur, *J. Mol. Struct.* **1997**, *405*, 5–10.
- [49] a) S. M. Arabe, J. P. Galaup, P. Jardon, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *270*, 31–36; b) E. B. Walker, T. Y. Lee, P.-S. Song, *Biochim. Biophys. Acta* **1979**, *587*, 129–144.
- [50] a) A. Angerhofer, H. Falk, J. Meyer, G. Schoppel, *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, *20*, 133–137; b) H. Falk, W. Schmitzberger, *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 77–81.
- [51] Es sei darauf hingewiesen, daß die hier jeweils angegebenen Daten ursprünglich als jene des Hypericins **2** publiziert worden sind. Wie aber die in den jeweiligen Arbeiten angeführten Bedingungen und Absorptionsspektren zeigen (vgl. die Diskussion unter Achschnitt 4), liegt unter diesen Bedingungen jedoch das bay-Hypericinat-Ion (⁻³**2**) vor.
- [52] a) T. Yamazaki, N. Ohta, I. Yamazaki, P.-S. Song, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 7870–7875; b) F. Lenci, N. Angelini, F. Ghetti, A. Sgarbossa, A. Losi, A. Vecli, C. Viappiani, P. Taroni, A. Pifferi, R. Cubeddu, *Photochem. Photobiol.* **1995**, *62*, 199–204; c) A. Losi, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 791–801; d) N. Angelini, R. Cubeddu, F. Lenci, A. Losi, A. Pifferi, A. Sgarbossa, P. Taroni, A. Vecli, C. Viappiani, *J. Photochem. Photobiol. B* **1997**, *38*, 245–252; e) S. M. Arabe, J. P. Galaup, P. Jardon, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *232*, 127–134, **1997**, *270*, 31–36; f) K. Das, E. Dertz, J. Paterson, W. Zhang, G. A. Kraus, J. W. Petrich, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 1479–1484; g) G. Xia, X. He, Y. Zhou, M. Zang, T. Shen, *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, *114*, 31–35.
- [53] a) P. Jardon, R. Gautron, *J. Chim. Phys.* **1989**, *86*, 2173–2190; b) H. Bouirig, D. Eloy, P. Jardon, *J. Chim. Phys.* **1993**, *90*, 2021–2038.
- [54] a) P. Jardon, N. Lazortchak, R. Gautron, *J. Chim. Phys.* **1986**, *83*, 311–315; b) A. Michaeli, A. Regev, Y. Mazur, J. Feitelson, H. Levanon, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 9154–9160.
- [55] a) R. Altmann, C. Etzlstorfer, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 785–793; b) C. Etzlstorfer, H. Falk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [56] W. Hug, G. Wagnière, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1241.
- [57] a) L. N. Raser, S. V. Kolaczkowski, T. M. Cotton, *Photochem. Photobiol.* **1992**, *56*, 157–162; b) J. L. Wynn, T. M. Cotton, *J. Chem. Phys.* **1995**, *99*, 4317–4323.
- [58] a) C. Hadjur, A. Jeunet, P. Jardon, *J. Photochem. Photobiol. B* **1994**, *26*, 67–74; b) C. Hadjur, P. Jardon, *J. J. Photochem. Photobiol. B* **1995**, *29*, 147–156; c) M. J. Fehr, M. A. McCloskey, J. W. Petrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1883–1836; d) H. Falk, N. Müller, M. Oberreiter, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 313–323, e) V. Senthil, J. W. Longworth, C. A. Ghiron, L. I. Grossweiner, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1115*, 192–200; f) P. Miskovsky, D. Jancura, S. Sanchez-Cortes, E. Kocisova, L. Chinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6374–6379.
- [59] a) D. C. Carter, X. M. He, S. H. Munson, P. D. Twigg, K. M. Gernert, M. B. Broom, T. Y. Miller, *Science* **1989**, *244*, 1195–1198; b) X. M. He, D. C. Carter, *Nature* **1992**, *358*, 209–215; c) R. Altmann, H. Falk, H. J. Gruber, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 235–244; d) Y. Mazur, D. Meruelo, G. Lavie, WO-A 9315607 A1 **1993** [Chem. Abstr.] **1994**, *120*, 559k; e) M. Nafis, P. Jardon, *J. Chim. Phys.* **1994**, *91*, 99–112.
- [60] a) J. Redepenning, N. Tao, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *58*, 532–535; b) F. Gerson, G. Gescheidt, P. Häring, Y. Mazur, D. Freeman, H. Spreitzner, J. Daub, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11861–11866; c) R. Altmann, H. Falk, unveröffentlichte Ergebnisse; d) G. Piperopoulos, R. Lotz, A. Wixforth, T. Schmieder, K.-P. Zeller, *J. Chromatogr. B* **1997**, *695*, 309–316; e) T. Sagara, H. Kawamura, K. Ezoe, N. Nakashima, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, *445*, 171–177.
- [61] a) P. Jardon, N. Lazortchak, R. Gautron, *J. Chim. Phys.* **1987**, *84*, 1141–1145; b) H. Racinet, P. Jardon, R. Gautron, *J. Chim. Phys.* **1988**, *85*, 971–977; c) L. Weiner, Y. Mazur, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, *1439*–1442; d) J. Malkin, Y. Mazur, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *57*, 929–933; e) V. Senthil, L. Ramball-Jones, K. Senthil, L. I. Grossweiner, *Photochem. Photobiol.* **1994**, *59*, 40–47; f) B. Ehrenberg, J. L. Anderson, C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 135–140.
- [62] C. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659.
- [63] R. A. Obermüller, G. J. Schütz, H. J. Gruber, H. Falk, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 275–281.
- [64] G. T. Babcock, B. A. Barry, R. J. Debus, C. W. Hoganson, M. Atamian, L. McIntosh, I. Sithole, C. F. Yocom, *Biochemistry* **1989**, *28*, 9557–9565.