

bereits bekannten Verbindungen wurden nach den Angaben der Literatur dargestellt und bis zur Schmp.-Konstanz aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert; sie wurden i. Hochvak. getrocknet.

3-Methyl-2-[ω -phenyl-butadienyl]-chinoxalin (VII): 1.5 g Diacetyl und 2.3 g Zimtaldehyd wurden in 5 ccm Alkohol mit 3 Tropfen Piperidin und 1 Tropfen Eisessig versetzt. Nach 24 Stdn. war die Masse zu einem Kristallbrei erstarrt. Nach dem Absaugen wurden die Kristalle mit Methanol ausgekocht, das Ungelöste (Dikondensationsprodukt) abfiltriert und die Methanollösung eingengt. Nach Stehenlassen im Eisschrank bei -15° wurde 1 g [3-Phenyl-propen-(2)-yliden]-diacetyl vom Schmp. 107° (aus Methanol + Wasser) erhalten.

0.5 g des Diketons wurden in 40 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0.5 g *o*-Phenylendiamin in 40 ccm Alkohol und 0.5 ccm Eisessig 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde heiß mit Kohle behandelt. Aus Methanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 138° .

$C_{18}H_{18}N_2$ (272.3) Ber. C 83.80 H 5.92 Gef. C 83.81 H 6.12

Cinnamal-*o*-phenylendiamin: Durch Umsetzung molarer Mengen *o*-Phenylendiamin und Zimtaldehyd bei 20° in alkohol. Lösung wurden sofort braungelbe Kristalle erhalten; aus Alkohol Schmp. $138-140^{\circ}$.

$C_{18}H_{18}N_2$ (222.3) Ber. C 81.05 H 6.35 Gef. C 81.21 H 6.37

3-Methyl-2-[ω -phenyl-hexatrienyl]-chinoxalin (IX): 1.6 g Diacetyl und 3 g Phenylpentadienal²⁷⁾ wurden in 10 ccm Alkohol mit 3 Tropfen Piperidin und 1 Tropfen Eisessig versetzt. Nach 24 Stdn. wurde der entstandene Kristallbrei abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die Kristalle wurden mit 50 ccm Benzol ausgekocht, wobei die Hauptmenge des Dikondensationsproduktes ungelöst blieb. Die Lösung wurde auf 20 ccm eingengt, nochmals abgesaugt und dann mit Petroläther angespritzt. Es schieden sich gelbe Kristalle ab, die mehrmals aus Benzol + Petroläther umkristallisiert bei 120 bis 121° schmolzen.

200 mg Diketon ([ω -Phenyl-pentadienyliden]-diacetyl) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 200 mg *o*-Phenylendiamin in 20 ccm Alkohol und 0.3 ccm Eisessig 2 Stdn. gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. hinterblieb ein kristalliner Rückstand (IX), der mehrmals aus Alkohol umkristallisiert wurde. Gelbe Kristalle vom Schmp. $154-155^{\circ}$.

$C_{22}H_{18}N_2$ (298.4) Ber. C 84.54 H 6.08 Gef. C 84.60 H 6.46

129. Hans Brockmann, Ernst Herbert Frhr. von Falkenhausen, Rütger Neeff, Alfons Dorlars und Guntmar Budde: Die Konstitution des Hypericins

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 31. Juli 1951)

Durch reduzierende Acetylierung des Hypericins wurde eine blaue, kristallisierte Verbindung dargestellt. Es wird gezeigt, daß sie 4.5.7.10.4'-5'.7'-Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-meso-naphthodianthren ist und damit der endgültige Beweis für die Konstitution des Hypericins erbracht. Eine Hypothese über die Entstehung des Hypericins in der Pflanze wird diskutiert.

Hypericismus (Hartheukrankheit) und Fagopyrismus (Buchweizenkrankheit), zwei gelegentlich bei Weidetieren auftretende, schon lange

²⁷⁾ Dargestellt nach den Angaben von R. Kuhn u. A. Winterstein, *Helv. chim. Acta* 11, 113 [1928].

bekannte Lichtkrankheiten¹⁾, sind nichts anderes als Äußerungen der „photodynamischen“, d. h. lichtsensibilisierenden Eigenschaft fluoreszierender Farbstoffe, die in *Hypericum*-Arten und im Buchweizen (*Fagopyrum*) vorkommen und bei Verfütterung dieser Pflanzen in den Kreislauf der Tiere gelangen. Der photodynamische Farbstoff der *Hypericum*-Arten, das rote, in Lösung rot fluoreszierende Hypericin, wurde vor einiger Zeit in Form dunkelroter Kristalle aus *Hypericum perforatum* isoliert²⁾. Der photosensibilisierende Farbstoff des Buchweizens, das Fagopyrin, ist erst kürzlich in unserem Institut kristallisiert gewonnen worden³⁾. Es ist dem Hypericin sehr ähnlich, aber nicht mit ihm identisch.

Die vorliegende Arbeit bringt den endgültigen Beweis für die Konstitution des Hypericins und damit den Abschluß einer Arbeitsreihe^{2,4,5,6,7)}, deren Aufgabe es war, Einzelstücke der Beweisführung beizubringen.

I.) Das Kohlenstoffgerüst des Hypericins

1.) Der spektroskopische Vergleich

Hypericin hat die Bruttoformel $C_{30}H_{18}O_8$, liefert bei der Zinkstaubdestillation *meso*-Anthrodianthren und bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth 1.3 Moll. Essigsäure. Seine Farbreaktionen und sein langwelliges Absorptionsspektrum führten uns zu der Vermutung⁸⁾, daß von den sechs durch Benzoylierung nachgewiesenen Oxygruppen vier den beiden Sauerstoffatomen einer Chinongruppierung benachbart sind. Wie früher dargelegt⁸⁾, ergibt sich aus diesen Befunden, daß Hypericin entweder ein Hexaoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron (I), oder ein Hexaoxy-2.2'-dimethyl-helianthron (II) ist. Eine Entscheidung zwischen den um nur zwei Wasserstoffatome differierenden Formeln I und II ist durch Analyse nicht möglich, wohl aber auf Grund folgender Beobachtungen und Überlegungen.

Aus dem gelben Hexabenzoyl-hypericin⁹⁾ entsteht durch reduzierende Acetylierung eine blaue Verbindung. Dieses zunächst nur in Lösung beobachtete Reduktionsprodukt kann, je nachdem, ob Hypericin nach I oder II zu formulieren ist, entweder ein 10.10'-Diacetoxy-tetrabenzoyloxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron der Formel III oder ein in gleicher Weise substituiertes

¹⁾ Ausführliche Literatur s. bei H. F. Blum, Photodynamic Action and Diseases caused by Light, New York 1941, Reinhold Publishing Corporation; H. Brockmann, Progress in Organic Chemistry I, im Druck.

²⁾ H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad, Naturwiss. 27, 550 [1939]; A. 553, 1 [1942]. N. Pace u. G. Mackinney, Journ. Amer. chem. Soc. 63, 2572 [1941], haben zwei aus *Hypericum perforatum* erhaltene Hypericinfractionen beschrieben, für die sie die Formeln $C_{31}H_{22}O_8$ bzw. $C_{30}H_{20}O_8$ angeben. Da die eine Fraktion amorph, die andere nur teilweise kristallisiert war, sind diese Formeln überholt.

³⁾ H. Brockmann, E. Weber u. E. Sander, Naturwiss. 37, 43 [1950]; E. Weber, Dissertat., Göttingen 1951.

⁴⁾ H. Brockmann u. R. Mühlmann, B. 81, 467 [1948], 82, 348 [1949].

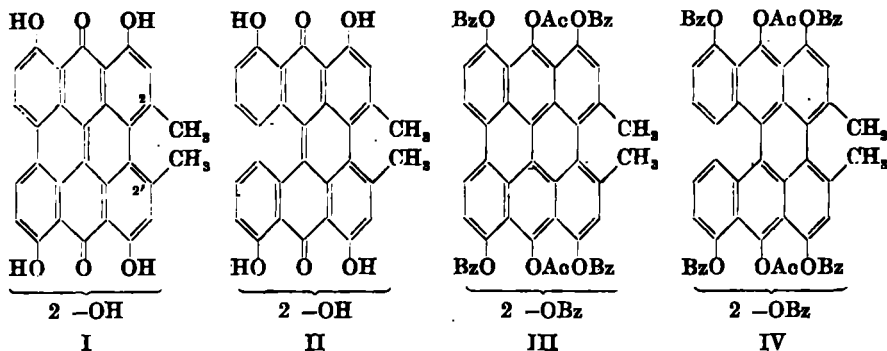
⁵⁾ H. Brockmann, R. Neeff u. E. Mühlmann, B. 83, 467 [1950].

⁶⁾ H. Brockmann, E. Lindemann, K. H. Ritter u. F. Depke, B. 83, 583 [1950].

⁷⁾ H. Brockmann u. R. Randebrock, B. 84, 533 [1951].

⁸⁾ H. Brockmann, F. Pohl, K. Maier u. M. N. Haschad, A. 553, 1 [1942].

Helianthren-Derivat IV sein. Ob dem Hypericin Formel I oder II zukommt, läßt sich also dadurch entscheiden, daß ermittelt wird, ob das blaue Reduktionsprodukt ein Helianthren- oder aber ein *meso*-Naphthodianthren-Derivat



IIIa: AcO = H; BzO = H

IVa: AcO = H; BzO = H

IIIb: AcO = H; BzO = H; CH₃ = H IVb: AcO = H; BzO = H; CH₃ = H
 Ac = CH₃·CO-; Bz = C₆H₅·CO-

ist. Das ist, wie früher dargelegt⁹⁾, durch spektroskopischen Vergleich möglich, wenn man 1. die Absorptionsspektren des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens (IIIa) und 2.2'-Dimethyl-helianthrens (IVa) — der Stammkohlenwasserstoffe von III und IV — kennt und 2. weiß, ob die Verknüpfung dieser Verbindungen mit Acyloxygruppen bathochrom oder hypsochrom wirkt⁹⁾.

2.2'-Dimethyl-helianthren (IVa) und 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren (IIIa) waren zu Beginn unserer Arbeiten noch nicht bekannt. IVa, durch Zinkstaubschmelze aus 2.2'-Dimethyl-helianthron erhalten und schon in unserer ersten Mitteilung⁶⁾ beschrieben, kristallisiert in roten Nadeln, deren rote Lösungen im Licht unter Bildung eines gelben Peroxydes schnell ausbleichen. IIIa, das uns bei unseren ersten Versuchen nur amorph zur Verfügung stand, wurde kürzlich aus 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthron in dunkelblauen Nadeln gewonnen⁷⁾, die sich in organischen Solvenzien mit blauer Farbe lösen.

Die rote Benzollösung des 2.2'-Dimethyl-helianthrens (IVa) zeigt im sichtbaren Spektralbereich zwei Absorptionsmaxima bei 543 und 503 mμ¹⁰⁾, die blaue Benzollösung des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens (IIIa) zwei solche bei 627 und 578 mμ. Die Hauptbande von IIIa ist also um 84 mμ langwelliger als die von IVa. Die blaue Benzollösung des reduzierend acetylierten Benzoylhypericins besitzt zwei Banden bei 636 und 585 mμ, die also etwas langwelliger sind als die des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens

⁹⁾ Das Ziel dieses Verfahrens ist das gleiche wie bei der klassischen Methode der Zinkstaubdestillation, nämlich Ermittlung des Stammkohlenwasserstoffes, mit dem Unterschied, daß es auf dem geschilderten Wege über die Acyloxy-Verbindungen unter wesentlich milderen Reaktionsbedingungen erreicht wird.

¹⁰⁾ Starke Banden sind durch Fettdruck ihrer Wellenlängenzahl gekennzeichnet.

(IIIa). Auf Grund dieses Ergebnisses und orientierender Vorversuche über die acetylierende Reduktion von Helianthron und *meso*-Naphthodianthron hatten wir in unserer ersten Mitteilung die Vermutung ausgesprochen, daß das blaue Hypericin-Derivat ein Acyloxy-2.2'-dimethyl-naphthodianthron ist und dem Hypericin demnach die Naphthodianthronformel I zukommt⁸⁾.

Um diese Annahme einwandfrei zu beweisen, waren zwei Aufgaben zu lösen: 1. Reindarstellung und Analyse des blauen Hypericin-Derivates und 2. spektroskopische Untersuchung von Acyloxy-Derivaten des Helianthrons und *meso*-Naphthodianthrons, um den Einfluß von Acyloxygruppen auf die Lage der Absorptionsbanden kennenzulernen.

2.) Die reduzierende Acetylierung des Hypericins

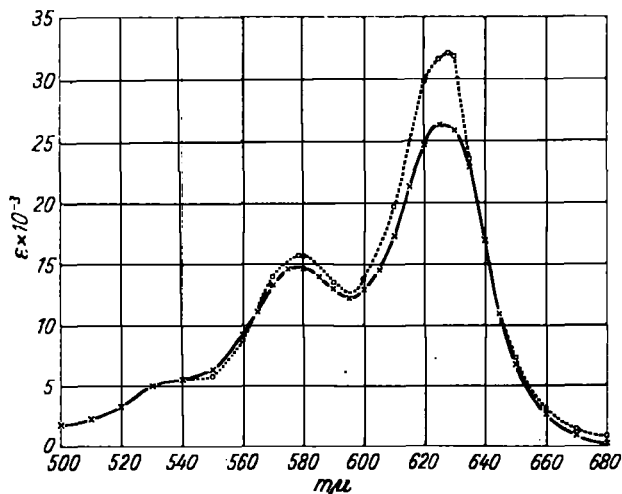
Das blaue Reduktionsprodukt des Hypericins entsteht, wenn eine Acetanhydridlösung von Hexabenzoyl-hypericin unter Luftabschluß mit Zinkstaub versetzt wird. Durch längere Einwirkung des Zinks wird die blaue Verbindung zu einer gelben weiter reduziert, deren Benzollösung sich beim Erwärmen mit Chloranil wieder blau färbt. Diese nach unseren Beobachtungen für Oxy-*meso*-naphthodianthron typische Reaktionsweise⁶⁾ hat uns davon abgehalten, die Isolierung des blauen Reduktionsproduktes aus der nach Zugabe des Zinkstaubs blau gewordenen Reaktionslösung zu versuchen, denn bei kurzer Einwirkung des Reduktionsmittels ist neben der blauen Verbindung noch unverändertes Ausgangsmaterial vorhanden, bei längerer aber bereits das weiter reduzierte gelbe Produkt. Beide lassen sich nur schwer von der blauen Verbindung abtrennen. Um diese Schwierigkeit zu umgehen und um außerdem ein Reduktionsprodukt zu gewinnen, das nur Acetylgruppen enthält, verfahren wir folgendermaßen: Hypericin wurde zunächst durch Erwärmen in Acetanhydrid-Natriumacetat in das Hexaacetat verwandelt und dieses sogleich in der Reaktionslösung durch längeres Kochen mit Zinkstaub zur gelben Stufe durchreduziert. Das Reaktionsprodukt, ein gelbes Pulver^{10a)}, ließ sich durch Erwärmen seiner Benzollösung mit Chloranil zu einer blauen Verbindung dehydrieren, die nach chromatographischer Reinigung in blauen, kupferglänzenden Blättchen oder Nadeln kristallisierte¹¹⁾. Ihre Analysenzahlen passen auf die Formel $C_{30}H_{11}O_7(OC\cdot CH_3)_7$, d. h. die blaue Verbindung enthält eine Acetoxygruppe weniger, als einem Hydrochinon-Derivat der Formel III oder IV entspricht. Bei der Reduktion ist also ein Sauerstoff-Atom entfernt worden. Dieser Befund ist nicht überraschend, denn wie wir zeigen konnten⁶⁾, tritt bei der reduzierenden Acetylierung von Oxy-helianthronen und Oxy-*meso*-naphthodianthronen leicht Abspaltung von Chinonsauerstoff ein, wobei es von den Reaktionsbedingungen abhängt, ob nur eins oder beide Sauerstoffatome des Chinonsystems entfernt werden. Das gleiche gilt für Oxy-anthrachinone, besonders, wenn diese in beiden benzoiden Ringen mehrere Oxygruppen enthalten.

^{10a)} Dieses Reduktionsprodukt ist analog dem früher beschriebenen Reduktionsprodukt des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrons zu formulieren (vergl. H. Brockmann u. R. Randebrock, B. 84, 537 [1951]).

¹¹⁾ H. Brockmann, E. H. v. Falkenhausen u. A. Dorlars, Naturwiss. 37, 540 [1950].

Daß in Analogie zu diesen Ergebnissen auch beim Hypericin ein *meso*-Sauerstoff-Atom entfernt wird und nicht, wie es gelegentlich bei Oxy-anthra-chinonen beobachtet ist, eine β -, oder γ -ständige Oxygruppe, zeigen zwei Re-aktionen unseres Reduktionsproduktes: 1.) In konz. Schwefelsäure löst es sich zunächst grün, worauf die Farbe alsbald nach Violett umschlägt. 2.) Von Lauge wird es mit brauner Farbe aufgenommen. Wäre bei der Reduktion eine β - oder γ -Oxygruppe entfernt worden, so hätte sich in Schwefelsäure unter so-fortiger Verseifung der Acetylgruppen ein Desoxy-hypericin mit beständiger grüner Lösungsfarbe bilden müssen und in Lauge die gleiche Verbindung mit ebenfalls grüner Farbe.

Die Absorptionsmaxima unserer blauen Verbindungen liegen in Benzol in Übereinstimmung mit unseren ersten Messungen an unreinen Präparaten bei 625 und 578 $m\mu$. Die Abbild. zeigt die Absorptionskurve in Benzol.



Abbild. Absorptionsspektren in Benzol

2,2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren (IIIa); Lage der Banden in $m\mu$: 627, 578. Blaues Hypericin-Derivat (4.5.7.10.4'.5'.7'-Heptaacetoxy-*meso*-naphthodianthren, XI) ———; Lage der Banden in $m\mu$: 625, 578

Wie oben erwähnt, liegen die Absorptionsbanden der bei kurzer Einwirkung des Zinkstaubs auf Hexabenzoyl-hypericin entstandenen blauen Verbindung in Benzol bei 636 und 585 $m\mu$. Sie enthält zweifellos noch beide *meso*-Sauerstoff-Atome und hat demnach die Formel III bzw. IV.

Es muß betont werden, daß Helianthren-Derivate, wie wir in eingehenden Versuchen sicherstellen konnten, durch Chloranil nicht zu Naphthodianthrenen cyclisiert werden. Wäre dies der Fall, so würde sich durch die Konstitutionsermittlung unseres kristallisierten, blauen Hypericin-Derivates selbstverständlich nicht entscheiden lassen, ob Hypericin ein Helianthron- oder Naphthodianthron-Derivat ist.

3.) Der spektroskopische Einfluß von Acetoxygruppen beim Helianthren und *meso*-Naphthodianthren

Die Frage, wie die Verknüpfung des Helianthrens und *meso*-Naphthodianthrens mit Acetoxygruppen sich auf die Lage der Absorptionsbanden auswirkt, wurde an den in der Tafel 1 zusammengestellten Verbindungen untersucht. Ihre Darstellung erfolgte analog der des blauen Hypericin-Derivates und ist in früheren Mitteilungen^{4,6,7)} beschrieben. Die acetoxyreichsten Verbindungen der Tafel 1 enthalten sechs Acetoxy-Reste. Um solche mit sieben oder acht Acetoxygruppen zu erhalten, wie sie sich am besten für den Vergleich mit den beiden blauen Hypericin-Reduktionsprodukten (der kristallisierten Heptaacetoxy-Verbindung und dem nur in Lösung beobachteten Oктаacetoxy-Derivat) eignen würden, hätte man ein Hexaoxyhelianthron und ein Hexaoxy-*meso*-naphthodianthron reduzierend acetylieren müssen. Da Oxy-helianthrene und Oxy-*meso*-naphthodianthrene mit sechs Oxygruppen noch nicht bekannt sind, und ihre Darstellung nach unseren Erfahrungen nicht einfach ist, haben wir uns zunächst mit den in der Tafel 1 angeführten Verbindungen begnügt. Aus der Lage ihrer Absorptionsmaxima geht hervor, daß der bathochrome Effekt der Acetoxygruppen in *meso*-Stellung am größten ist (vergl. in der Tafel 1 die Verbindungen 3 und 2, 4 und 1, 9 und 8, 13 und 14). Die Rotverschiebung der Hauptbanden beträgt beim *meso*-Naphthodianthren und 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren 17–18 m μ , beim Helianthren und seinem 2.2'-Dimethyl-Derivat 8 bzw. 11 m μ . Demgegenüber verschieben die vier Acetoxygruppen

Tafel 1. Absorptionsmaxima von Acetoxy-Derivaten des Helianthrens und *meso*-Naphthodianthrens in Benzol¹²⁾

Nr.	Verbindung	Absorptionsmaxima	
		m μ	
1	2.2'-Dimethyl-helianthren	548	503
2	Helianthren	566	523
3	10.10'-Diacetoxy-helianthren	574	532
4	10.10'-Diacetoxy-2.2'-dimethyl-helianthren	554	513
5	3.4.3'.4'-Tetraacetoxy-helianthren	574	530
6	3.4.10.3'.4'.10'-Hexaacetoxy-helianthren	584	540
7	4.5.4'.5'-Tetraacetoxy-helianthren	583	538
8	<i>meso</i> -Naphthodianthren	660	605
9	10.10'-Diacetoxy- <i>meso</i> -naphthodianthren	678	624
10	3.4.3'.4'-Tetraacetoxy- <i>meso</i> -naphthodianthren	671	611
11	3.4.10.3'.4'.10'-Hexaacetoxy- <i>meso</i> -naphthodianthren	681	621
12	2.2'-Dimethyl- <i>meso</i> -naphthodianthren	627	578
13	10.10'-Diacetoxy-2.2'-dimethyl- <i>meso</i> -naphthodianthren ..	644	593
14	2.2'.10-Triacetoxy- <i>meso</i> -naphthodianthren	639	581
15	Blaues Hypericin-Derivat (Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl- <i>meso</i> -naphthodianthren)	625	578

des 3.4.3'.4'-Tetraacetoxy-helianthrens die Hauptbande nur um 8 m μ nach Rot. Kommen zu diesen vier Gruppen noch zwei in *meso*-Stellung hinzu, so beträgt die Rotverschiebung der Hauptbande 18 m μ , wie die Messung am 3.4.10.3'.4'.10'-Hexaacetoxy-helianthren (Tafel 1, 6) ergibt. Substitution des

¹²⁾ Gemessen mit einem Prismen-Spektroskop.

meso-Naphthodianthrens mit vier Acetoxygruppen in 3.4.3'.4'-Stellung verschiebt die Hauptbande um 11 m μ nach Rot, während sechs Acetoxygruppen in 3.4.10.3'.4'.10'-Stellung die Hauptbande 21 m μ langwelliger machen.

Diese bereits früher^{4,5,6,7)} mitgeteilten Befunde werden ergänzt durch neue Beobachtungen bei der reduzierenden Acetylierung des erst kürzlich zugänglich gewordenen 4.5.4'.5'-Tetraoxy-helianthrons (V)⁵⁾ und 4.5.4'.5'-Tetraoxy-*meso*-naphthodianthrons (VI)⁵⁾ sowie des 4.5.4'.5'-Tetraoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthrons (VII)¹³⁾.

Bei der reduzierenden Acetylierung von V entsteht eine rote, lichtempfindliche Verbindung, die in Benzol Banden bei 583 und 537 m μ zeigt. Die erste Bande dieses Produktes, das wahrscheinlich vier Acetoxygruppen enthält, ist also um 18 m μ langwelliger als die des Helianthrens. VI liefert bei der reduzierenden Acetylierung mit anschließender Dehydrierung eine blaue Verbindung, deren Hauptbande gegenüber der des *meso*-Naphthodianthrens um 19 m μ nach Rot verschoben ist. Ob diese Verbindung vier oder fünf Acetoxygruppen enthält, ist noch nicht entschieden. Das gleiche gilt für das blaue Reduktionsprodukt aus VII, dessen erste Bande in Benzol 25 m μ langwelliger ist als die seines Stammkohlenwasserstoffes, des 2.2' Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens (IIIa).

Bei allen bisher angeführten Helianthren- und *meso*-Naphthodianthren-Derivaten wirkt also Ersatz von Wasserstoffatomen durch Acetoxygruppen, wie in Analogie zu anderen Verbindungen zu erwarten ist¹⁴⁾, bathochrom, und zwar beträgt die durch sechs Acetoxygruppen hervorgerufene Rotverschiebung in keinem Fall mehr als 25 m μ . Auf Grund dieses Ergebnisses scheint es berechtigt, bei unserem blauen, kristallisierten Hypericin-Derivat den bathochromen Effekt seiner sieben Acetoxygruppen mit höchstens 30 m μ zu veranschlagen. Wenn es ein Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-helianthren wäre, sollten demnach seine Banden in Benzol etwa bei 573 und 533 m μ liegen (Absorptionsmaxima des 2.2'-Dimethyl-helianthrens in Benzol: 543, 503 m μ). Tatsächlich findet man die Maxima aber bei 625 und 575 m μ , was bedeutet, daß die blaue Verbindung nur dann ein Helianthren-Derivat sein kann, wenn ihre sieben Acetoxygruppen eine Rotverschiebung der Hauptbande um 82 m μ bewirken. Einen derartig großen bathochromen Effekt halten wir angesichts der Tatsache, daß durch die sechs Acetoxygruppen im 3.4.10.3'.4'.10'-Hexaacetoxy-helianthren die Hauptbande des Stammkohlenwasserstoffes nur um 18 m μ nach Rot verschoben ist, für ausgeschlossen. Das blaue Hypericin-Derivat kann also kein Helianthren-Derivat sein.

Vergleicht man die sich hieraus ergebende Schlußfolgerung, daß unsere blaue Verbindung ein Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthren ist, mit den spektroskopischen Befunden, so ergibt sich folgendes: Die Absorptionsmaxima des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens (IIIa) liegen in Benzol bei 627 und 578 m μ . Dem oben mit 30 m μ veranschlagten bathochromen Effekt von sieben Acetoxygruppen entsprechend, müßten die Maxima des blauen

¹³⁾ R. Neeff, Dissertat., Göttingen 1951.

¹⁴⁾ Auch in den Acetoxy-anthracenen wirken die Acetoxygruppen bathochrom (H. Brockmann u. G. Budde, unveröffentlicht).

Hypericin-Derivates etwa bei 657 und 608 $m\mu$ und selbst, wenn der bathochrome Effekt seiner sieben Acetoxygruppen geringer ist als angenommen, um 640 und 588 $m\mu$ herum liegen, während man sie bei 625 und 578 $m\mu$ findet. Dieses Ergebnis war uns zunächst, weil im Widerspruch zu den eben geschilderten Ergebnissen stehend, unverständlich, bis sich schließlich herausgestellt hat, daß Acetoxygruppen in einem einzigen Fall, nämlich dann, wenn sie an den C-Atomen 2.2' bzw. 7.7' des *meso*-Naphthodianthren-Ringsystemes stehen, ausgesprochen hypsochrom wirken und dadurch den bathochromen Einfluß anderer Acetoxygruppen mehr oder weniger kompensieren können. Dieser Befund gibt, wie weiter unten ausführlicher dargelegt wird, eine befriedigende Erklärung dafür, daß unser blaues Hypericin-Derivat nicht, wie nach den oben angeführten Modellversuchen zu erwarten war, langwelliger absorbiert als 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren (IIIa), sondern praktisch die gleichen Banden hat wie dieses. Die Formulierung des Hypericin-Derivates als Heptaacetoxy-*meso*-naphthodianthren ist damit als gesichert anzusehen, woraus folgt, daß Hypericin ein 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthren-Derivat ist. Dieser spektroskopische Beweis für die Hypericinformel I wird ergänzt durch zwei weitere Argumente, die im folgenden Abschnitt gebracht werden.

4.) Weitere Beweise für das *meso*-Naphthodianthren-Ringsystem des Hypericins

Wie in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte^{2,4,6}), sind Helianthren, 2.2'-Dimethyl-helianthren, sowie ihre 10.10'-Diacetoxy-, 10.10'-Dibenzoyloxy- und 10.10'-Dimethoxy-Derivate ungewöhnlich lichtempfindlich. Ihre roten Lösungen werden im Sonnenlicht bei Luftzutritt in wenigen Minuten unter Bildung von Photooxyden gelb. Das gleiche Verhalten fanden wir beim 3.4.10.3'.4'-Pentaaetoxy-helianthren. Die blauen Acetoxy-Derivate des *meso*-Naphthodianthrens (IIIb) und 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrens (IIIa) dagegen sind ebenso wie ihre Stammkohlenwasserstoffe erheblich lichtbeständiger. Die Lichtempfindlichkeit der Helianthren-Derivate ist eine Eigenschaft des Ringsystems, Substitution mit Acetoxygruppen hat darauf keinen nennenswerten Einfluß. Wenn das blaue Hypericin-Derivat ein Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-helianthren wäre, müßte es die gleiche Lichtempfindlichkeit zeigen wie das 3.4.10.3'.4'-Pentaaetoxy-helianthren. Tatsächlich ist es aber gegen Licht ebenso beständig wie das 3.4.3'.4'-Tetraacetoxy-*meso*-naphthodianthren und die anderen *meso*-Naphthodianthren-Derivate und gibt sich auch dadurch als *meso*-Naphthodianthren-Abkömmling zu erkennen.

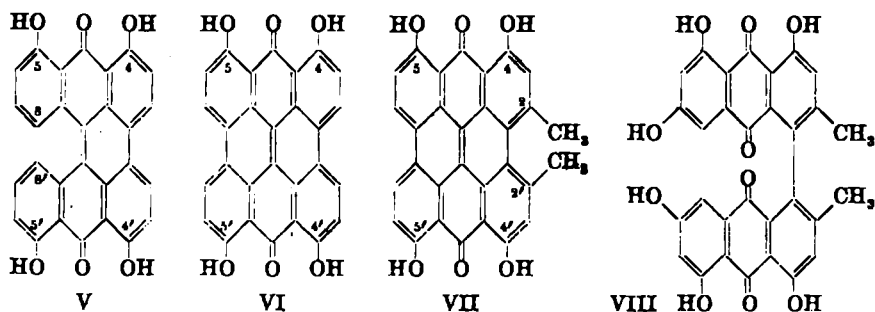
Ein weiterer Beweis für die *meso*-Naphthodianthrenformel I des Hypericins läßt sich aus dem photochemischen Verhalten des 4.5.4'.5'-Tetraoxy-helianthrens (V) ableiten. Diese Verbindung geht, wie wir fanden⁵), beim Belichten in Pyridin, Piperidin oder alkoholischer Lauge sehr schnell unter Ringschluß zwischen C⁶ und C⁸ in das 4.5.4'.5'-Tetraoxy-*meso*-naphthodianthren (VI) über, wobei der Wasserstoff der C-Atome 8 und 8' zunächst an den Chinonsauerstoff von unverändertem V (unter Bildung des Hydrochinons) und von dort

an den Luftsauerstoff oder, falls dies dehydrierend wirkt, an das Lösungsmittel abgegeben wird¹⁵⁾).

Die rasche Umwandlung von V in VI steht im Gegensatz zum photochemischen Verhalten des 4.4'-Dioxy- und 3.4.3'.4'-Tetraoxy-helianthrone, die beide beim Belichten in organischen Solvenzien nur langsam zu den entsprechenden Oxy-meso-naphthodianthronen cyclisiert werden. Der schnelle Verlauf der Photoreaktion bei V erklärt sich dadurch, daß in dieser Verbindung in *p*-Stellung zu den ringschließenden C-Atomen 8 und 8' eine Oxygruppe steht. Die Cyclisierung zum meso-Naphthodianthron VI kann daher als Spezialfall der bekannten, in *p*-Stellung zu Oxygruppen eintretenden oxydativen Verknüpfung von Phenolen, Naphtholen und Anthranolen aufgefaßt werden⁵⁾.

Wie im nächsten Abschnitt bewiesen wird, enthält Hypericin ebenso wie 4.5.4'.5'-Tetraoxy-helianthron (V) vier α -Oxygruppen. Wenn Hypericin ein Helianthron-Derivat wäre, sollte es ebenso wie V beim Belichten in Pyridin rasch in das zugehörige meso-Naphthodianthron übergehen, was an der Änderung der Löslichkeit und des Absorptionsspektrums erkennbar sein müßte. Hypericin bleibt aber in organischen Lösungsmitteln auch bei längerer Belichtung unverändert.

Die beim Belichten in organischen Lösungsmitteln nur langsam reagierenden Oxy-helianthrone verwandeln sich, wenn die Photoreaktion in konz. Schwefelsäure durchgeführt wird, schnell in die entsprechenden Oxy-meso-naphthodianthrone, wobei sich der Reaktionsverlauf an der charakteristischen Änderung des Absorptionsspektrums verfolgen läßt.



N. Pace und G. Mackinney¹⁶⁾ haben beobachtet, daß die Absorptionsbanden ihrer Hypericinpräparate beim Belichten in konz. Schwefelsäure um einen bestimmten Betrag kurzwelliger wurden und sich gleichzeitig die rote Fluoreszenz der grünen Schwefelsäurelösung verstärkte. Da sowohl Helianthron selbst, wie auch sein 4.4'-Dioxy- und 3.4.3'.4'-Tetraoxy-Derivat beim Belichten in konz. Schwefelsäure unter Blauverschiebung der Absorptionsbanden in die meso-Naphthodianthrone übergehen, war zunächst die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die beim Belichten der Hypericin-Schwefelsäure-Lösung eintretende, auch von uns beobachtete Blauverschie-

¹⁵⁾ Zum Reaktionsverlauf vergl. H. Brockmann u. R. Mühlmann, B. 82, 348 [1949].

¹⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 63, 2572 [1941].

bung die Umwandlung eines Helianthrones in ein *meso*-Naphthodianthron anzeigt. Diese Annahme verlor bereits an Wahrscheinlichkeit, als wir feststellten, daß beim Übergang des hypericinähnlichen 4.5.4'.5'-Tetraoxy-helianthrons (V) in das *meso*-Naphthodianthron VI die Absorptionsbanden nicht wie bei den oben erwähnten Helianthronen und beim Hypericin kurzwelliger, sondern langwelliger werden. Sie ließ sich aber vollends widerlegen durch die eingehende Untersuchung des aus Hypericin entstehenden Photoproduktes. R. Mühlmann und H. G. Frisch¹⁷⁾ konnten es in unserem Institut aus der belichteten Schwefelsäurelösung in reiner, kristallisierter Form isolieren und durch reduzierende Acetylierung in ein blaues Derivat überführen, das die gleichen Absorptionsbanden aufweist wie das aus Hypericin gewonnene blaue Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron. Damit ist erwiesen, daß das Belichtungsprodukt ebenso wie Hypericin ein *meso*-Naphthodianthron-Derivat ist. Seiner Analyse nach ist es um zwei Sauerstoffatome reicher als Hypericin. Die Photoreaktion besteht offenbar in einer Hydroxylierung des Farbstoffes.

II.) Die Stellung der Oxygruppen

Die früher geäußerte Annahme^{a)}, daß von den sechs Oxygruppen des Hypericins vier α -ständig sind, hat sich auf zwei verschiedenen Wegen beweisen lassen, 1. durch partielle Acetylierung und 2. durch Vergleich des Hypericins mit 4.5.4'.5'-Tetraoxy-*meso*-naphthodianthron (VI).

Der erste Beweis beruht darauf, daß α -Oxygruppen wegen ihrer Wasserstoffbrücke zum Chinonsauerstoff weniger reaktionsfähig sind als solche, die zur Chelatbildung nicht befähigt sind. Letztgenannte können daher unter bestimmten Bedingungen acyliert oder methyliert werden, ohne daß gleichzeitig vorhandene α -Oxygruppen in Reaktion treten. Aus der Zahl der umgesetzten und der insgesamt vorhandenen Oxygruppen ergibt sich die der α -ständigen. Bei Versuchen zur partiellen Methylierung des Hypericins mit Diazomethan erhielten wir Methyläther, die sich nicht mehr in wäßriger Lauge lösen, aber in ihrem Absorptionsspektrum, sowie ihrem Verhalten gegen konz. Schwefelsäure und Pyroboracetat dem Hypericin recht ähnlich sind. Einheitliche, kristallisierte Verbindungen konnten bisher nicht gefaßt werden.

Bessere Ergebnisse brachte die partielle Acetylierung. Unterschiede in der Veresterungsgeschwindigkeit von chelierten und nicht chelierten Oxygruppen machen sich naturgemäß nur dann bemerkbar, wenn das acetylierende Agens die Wasserstoffbrücke intakt läßt. Das ist der Fall, wenn Acetanhydrid ohne Zusatz von Pyridin oder Natriumacetat verwendet wird. Verschiedene Literaturangaben besagen, daß sich die β -Oxygruppen von Oxy-anthrachinonen durch Erwärmen mit reinem Acetanhydrid acetylieren lassen, während α -Oxygruppen nicht reagieren¹⁸⁾. Nachdem wir uns bei einigen Oxy-anthrachinonen von der Richtigkeit dieser Angaben überzeugt hatten, haben wir Hypericin diesen Modellversuchen entsprechend mit reinem Acetanhydrid behandelt.

¹⁷⁾ Diplomarbeit, Göttingen 1951.

¹⁸⁾ O. Dimroth, O. Friedemann u. H. Kämmerer, B. 53, 481 [1920].

Schon nach kurzem Erwärmen trat unter Farbaufhellung eine charakteristische Verschiebung der Absorptionsbanden nach Blau ein. Aus der Reaktionslösung isolierten wir eine kristallisierte, rote Verbindung, die zwei Acetylgruppen enthielt. Im Gegensatz zum Hypericin ist sie in wäßriger Lauge unlöslich und aus Butanol nicht in Pufferlösung vom pH 12 überführbar, ein Zeichen, daß unveresterte β - oder γ -Oxygruppen nicht mehr vorhanden sind. Diese Befunde und die Feststellung, daß das Absorptionsspektrum des Diacetates dem des Hypericins sehr ähnlich und diesem gegenüber in den Maxima nur wenig nach Blau verschoben ist¹⁹⁾, beweisen die Anwesenheit von vier α -OH-Gruppen.

Nach unseren Modellversuchen ist bei Oxy-anthrachinonen mit wenigen OH-Gruppen der Unterschied in der Acetylierungsgeschwindigkeit von α - und β -OH-Gruppen ausgeprägter als bei Polyoxy-anthrachinonen. Infolgedessen ist bei diesen die selektive Acetylierung der β -OH-Gruppen an sorgfältig gewählte Versuchsbedingungen geknüpft, was übrigens auch für das Hypericin gilt. Bei der Suche nach einem Verfahren, das in dieser Hinsicht sorgloser zu handhaben ist als das mit Acetanhydrid, wurde die Acetylierung von Oxy-anthrachinonen mit Keten untersucht, das anscheinend für diesen Zweck noch nicht verwendet worden ist. Dabei hat sich ergeben, daß Keten die β -OH-Gruppen glatt acetyliert, während es mit den α -ständigen entweder gar nicht oder sehr langsam reagiert. In der selektiven Wirkung ist es dem Acetanhydrid eindeutig überlegen. Aus Hypericin erhielten wir mit Keten das oben beschriebene Diacetat.

Der zweite Beweis dafür, daß Hypericin vier α -Oxygruppen enthält, gründet sich auf folgende Überlegung: Die spektroskopische Untersuchung zahlreicher Oxy-anthrachinone hat gezeigt²⁰⁾, daß keines mit drei α -Oxygruppen — einerlei wieviel β -Oxygruppen vorhanden sind — in Pyridin, Benzol oder als Acetborsäureester²¹⁾ langwelligere Absorptionsbanden hat als das „resonanzsymmetrische“ 1.4.5.8-Tetraoxy-anthrachinon. Wenn man, was wir für zulässig halten, diese Regel auch für Oxy-meso-naphthodianthrone als gültig ansieht, so würde sie hier besagen, daß es unter den isomeren Hexaoxy-meso-naphthodianthronen mit drei α -Oxygruppen keines gibt, das in den genannten Lösungsmitteln oder als Acetborsäureester langwelligere Absorptionsmaxima zeigt als das vier α -OH-Gruppen enthaltende 4.5.4'.5'-Tetraoxy-meso-naphthodianthron (VI). Der Vergleich von VI mit Hypericin hat ergeben⁵⁾, daß die beiden Verbindungen einander sehr ähnlich sind. Beide lösen sich in konz. Schwefelsäure und in wasserhaltigem Piperidin grün mit roter Fluoreszenz und beide bilden einen grünen, in Lösung rot fluoreszierenden Acetborsäureester. In Pyridin und in konz. Schwefelsäure liegen die beiden langwelligsten

¹⁹⁾ Die Acetylierung der beiden nicht α -ständigen OH-Gruppen des Hypericins kann schon bei längerem Aufbewahren seiner Acetanhydrid-Lösung eintreten, eine Tatsache, die zunächst übersehen wurde. Wie sich später herausgestellt hat, sind die in unserer ersten Mitteilung⁴⁾ für die Acetanhydrid-Lösung des Hypericins angegebenen Banden die des Diacetates. Die Hauptbanden einer ohne Erwärmen frisch hergestellten Lösung liegen bei 595 und 552 m μ .

²⁰⁾ W. Riedl, Diplomarbeit, Göttingen 1950.

²¹⁾ O. Dimroth u. T. Faust, B. 54, 3020 [1921]; O. Dimroth, A. 446, 97 [1925].

Tafel 2. Vergleich von Oxynaphthodianthronen mit Hypericin

Verbindung	in konz. Schwefelsäure	in Pyridin	in Piperidin wasserhaltig	in Pyroboracetat gekocht
Naphthodianthron	569, 509 rot, rote Fluoresc.	—	—	—
2.2'-Dimethyl-naphthodianthron	576, 522 rot, rote Fluoresc.	—	—	—
2.2'-Dioxy-naphthodianthron	568, 528 (491) rot, rote Fluoresc.	—	—	—
4.4'-Dioxy-naphthodianthron	587, 542, (498) rot, rote Fluoresc.	508, (477) gelbrot	583, 544 grün, rote Fluoresc.	578, 529, 494, 475 rot, rote Fluoresc.
4.4'-Dioxy-2.2'-dimethyl-naphthodianthron	605, 559, 518 rot, rote Fluoresc.	522, (489) gelbrot	604 grün, rote Fluoresc.	591, 545, (487), 457 rot, rote Fluoresc.
4.5.4'.5'-Tetraoxy-naphthodianthron	639, 598, 544 grün, rote Fluoresc.	560, 545, 520, 510 rot, rote Fluoresc.	625, 578 grün, rote Fluoresc.	610, 584, 562, 540, (460) grün, rote Fluoresc.
4.5.4'.5'-Tetraoxy-2.2'-dimethyl-naphthodianthron	657, 603, 506 grün, rote Fluoresc.	578, 563, 536, 524 rot, rote Fluoresc.	635, 582 grün, rote Fluoresc.	606, 585, 540 grün, rote Fluoresc.
Hypericin (4.5.7.4'.5'.7'-Tetraoxy-2.2'-di-methyl-naphthodianthron)	658, 598, 504 grün, rote Fluoresc.	603, 559, 519 rot, rote Fluoresc.	601, 555 grün, rote Fluoresc.	632, 582, 10 Min. gekocht grün, rote Fluoresc. 610, 582, 30 Min. gekocht grün, rote Fluoresc.

Banden von VI bei kürzeren Wellenlängen als die entsprechenden des Hypericins. Die Absorptionsmaxima des Acetoborsäureesters von VI haben fast die gleiche Lage wie die einer mit Pyroboracetat längere Zeit erwärmten Hypericin-Lösung. Hätte Hypericin nur drei α -ständige OH-Gruppen, so müßten seine Absorptionsmaxima kurzwelliger sein als die des 4.5.4'.5'-Tetraoxy-meso-naphthodianthrons (VI). Daß sie im Gegenteil in Pyridin und in konz. Schwefelsäure langwelliger sind, kann, wenn man die obige Annahme als zulässig ansieht, als Beweis für das Vorhandensein von vier α -Oxygruppen angesehen werden. Die eben genannten Befunde werden ergänzt und bestätigt durch die spektroskopische Untersuchung des erst kürzlich zugänglich gewordenen 4.5.4'.5'-Tetraoxy-2.2'-dimethyl-meso-naphthodianthrons (VII)¹³⁾ (Tafel 2).

Als letzte Aufgabe blieb jetzt noch übrig, die Stellung der beiden nicht α -ständigen Hydroxyle zu beweisen, für deren Anordnung es neun Möglichkeiten gibt. Läßt man die schon früher ausgesprochene⁸⁾, inzwischen durch Beobachtungen am Penicillioopsin²²⁾ gestützte Annahme gelten, daß Hypericin in der Pflanze aus zwei Molekeln eines Trioxy-methyl-anthranols entsteht und infolgedessen symmetrisch gebaut ist, so verringert sich die Zahl der in Betracht kommenden Stellungen auf drei, nämlich die an den C-Atomen 3.3'²³⁾, 6.6' oder 7.7'.

Wie schon früher betont⁵⁾, ist, der Beweis für die Stellung der besagten beiden Oxygruppen nur auf zwei Wegen zu erbringen, entweder durch die Synthese des Hypericins oder durch einen systematischen Vergleich des Farbstoffes mit geeigneten Oxy-meso-naphthodianthronen. Beide Wege haben zum Ziel geführt. Hier soll nur der zweite erörtert werden. Er geht aus von der oben erwähnten Beobachtung, daß das blaue Reduktionsprodukt des Hypericins trotz seiner sieben Acetoxygruppen, von denen man eine bathochrome Wirkung erwarten sollte, Absorptionsmaxima zeigt, die nicht langwelliger sind als die seines Stammkohlenwasserstoffes IIIa. Verständlich wird diese Tatsache nur, wenn man annimmt, daß bestimmte Acetoxygruppen des blauen Hypericin-Derivates hypsochrom wirken und dadurch den bathochromen Einfluß der anderen kompensieren.

Die Beantwortung der Frage, ob es im meso-Naphthodianthren C-Atome gibt, an denen Acetoxygruppen hypsochrom wirken, wurde durch die Beobachtung erleichtert, daß die Absorptionsmaxima des 2.2'-Dimethyl-meso-naphthodianthrens (IIIa) kurzwelliger sind als die des meso-Naphthodianthrens (IIIb), eine Feststellung, die insofern überraschend ist, als sich die Substitution aromatischer Verbindungen mit Methylgruppen im allgemeinen in einer geringen Rotverschiebung der Absorptionsbanden äußert. Diese Regel gilt, wie wir kürzlich am 3.3'-Dimethyl- und 4.4'-Dimethyl-meso-naphthodianthren zeigen konnten, auch für das meso-Naphthodianthren; der anomale hypsochrome Effekt der 2.2'-Methylgruppen in IIIa ist auf ihre sterische Hinderung und die dadurch bedingte Verzerrung des Ringsystemes zurückzuführen⁷⁾.

²³⁾ H. Brockmann u. R. Neeff. Naturwiss. 38, 47 [1951].

²²⁾ Diese Stellung hatten wir in unserer ersten Mitteilung⁸⁾ auf Grund von Beobachtungen bei der Pyroboracetat-Reaktion des Hypericins in Erwägung gezogen.

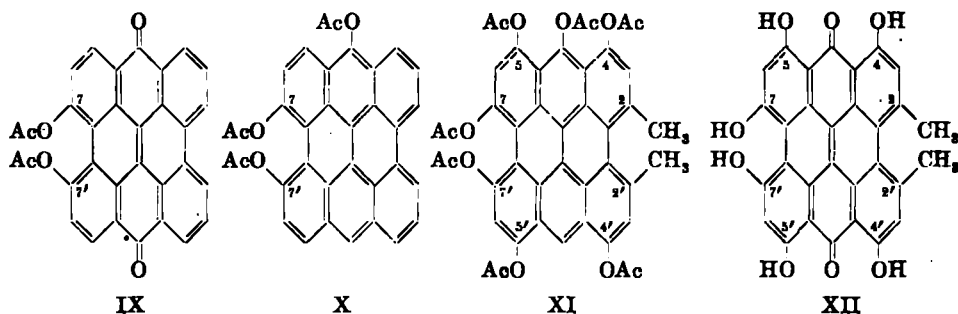
Es war daher naheliegend, zu prüfen, ob ein solcher S-Effekt auch zu beobachten ist, wenn an C² und C^{2'} bzw. C⁷ und C^{7'} Acetoxygruppen stehen. Zu dem Zweck haben wir 7.7'-Diacetoxy-*meso*-naphthodianthron (IX), für das eine von der bisherigen abweichende Darstellungsweise im Versuchsteil beschrieben ist, reduzierend acetyliert. Bei der Dehydrierung des Reduktionsproduktes mit Chloranil entstand eine Verbindung, die nach chromatographischer Reinigung in mikroskopisch kleinen, tiefblauen Nadelchen kristallisierte und auf Grund der Analysenzahlen und ihres Verhaltens gegen konz. Schwefelsäure²⁴⁾ als das bisher unbekannte 7.7'.10-Triacetoxy-*meso*-naphthodianthron (X) anzusprechen ist. Seine blaue Benzollösung zeigt ebenso wie die des 2.2'-Dimethyl-*meso*-naphthodianthrons und die des blauen Hypericin-Derivates eine prächtige rote Fluoreszenz. Bei der Reduktion von IX wird also genau wie beim Hypericin nur ein Chinonsauerstoff-Atom entfernt. Das zweite läßt sich auch durch längere Einwirkung des Zinks nicht annähernd so leicht abspalten wie beim 3.4.3'.4'-Tetraoxy-*meso*-naphthodianthron⁶⁾.

Die Absorptionsmaxima der neuen Verbindung X liegen in Benzol bei 639 und 581 mμ, also merklich kurzwelliger als die des *meso*-Naphthodianthrons (660, 605 mμ). Damit ist nachgewiesen, daß die sonst bathochromen Acetoxygruppen dann, wenn sie an C² und C^{2'} bzw. C⁷ und C^{7'} des *meso*-Naphthodianthrons stehen, hypsochrom wirken und sich infolge ihrer sterischen Behinderung demnach ebenso verhalten wie 2.2'-Methylgruppen.

Denkt man sich im 7.7'.10-Triacetoxy-*meso*-naphthodianthron (X) den Wasserstoff an den C-Atomen 4,5,4' und 5' durch vier Acetoxygruppen ersetzt, so kommt man zum 4.5.7.10.4'.5'.7'-Heptaacetoxy-*meso*-naphthodianthron. Schreibt man den vier Acetoxygruppen an C⁴, C⁵, C^{4'} und C^{5'} den gleichen bathochromen Einfluß zu wie denen des 3.4.3'.4'-Tetraacetoxy-*meso*-naphthodianthrons (Rotverschiebung der Hauptbande um 11 mμ), so sollte die Hauptbande des 4.5.7.10.4'.5'.7'-Heptaacetoxy-*meso*-naphthodianthrons bei 650 mμ, also kurzwelliger liegen als die ihrer Stammverbindung des *meso*-Naphthodianthrons. Auf das blaue Hypericin-Derivat übertragen ergibt sich daraus folgendes: Der zunächst im Hinblick auf die oben erwähnten Modellversuche unverständliche Befund, daß die Absorptionsbanden dieser Verbindung trotz ihrer sieben Acetoxygruppen praktisch die gleiche Lage haben wie die Absorptionsmaxima ihrer Stammverbindung IIIa (Abbild., S. 869), läßt sich nach dem eben Gesagten dadurch erklären, daß zwei ihrer sieben Acetoxygruppen an den Kohlenstoffatomen 7 und 7' stehen. Sie wirken hier infolge ihrer sterischen Behinderung stark hypsochrom und kompensieren dadurch die bathochrome Wirkung der übrigen Acetoxygruppen. Das blaue Hypericin-Derivat ist also das 4.5.7.10.4'.5'.7'-Heptaacetoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron (XI). Damit ist die Konstitution des Hypericins aufgeklärt, Hypericin ist das 4.5.7.4'.5'.7'-Hexaoxy-2.2'-dimethyl-*meso*-naphthodianthron (XII).

²⁴⁾ Die Absorptionsmaxima der Verbindung liegen in Schwefelsäure bei 639 und 591 mμ. Wären noch beide *meso*-Sauerstoffatome vorhanden, so würde sich in Schwefelsäure nach Verseifung der Acetoxygruppen das Hydrochinon und daraus 2.2'-Dioxy-*meso*-naphthodianthron zurückbilden, dessen Maxima in Schwefelsäure bei 668 und 528 mμ liegen.

Wie schon kurz mitgeteilt²⁵⁾, wird die Formel XII durch die bisherigen Versuche zur Synthese des Hypericins bestätigt. Aus 1-Brom-ernodin-trimethyläther wurde das 1,1'-Dianthrachinonyl-Derivat (VIII) dargestellt, das sich nach Entmethylierung in eine Verbindung überführen ließ, die in allen Eigenschaften mit Hypericin übereinstimmt.



An Hand der Formel XII sollen noch einige physikalische Eigenschaften des Hypericins erörtert werden. Daß der Farbstoff in konz. Schwefelsäure langwelligere Absorptionsbanden hat als 4.5.4'.5'-Tetraoxy-naphthodianthron (VI), verdankt er, wie sich durch spektroskopischen Vergleich zeigen läßt, seinen 2.2'-Methylgruppen. Aus den in der Tafel 2 zusammengestellten Absorptionsmaxima ergibt sich nämlich, daß die des 4.4'-Dioxy-2.2'-dimethylnaphthodianthrons²⁶⁾ in Schwefelsäure langwelliger sind als die des 4.4'-Dioxy-naphthodianthrons, und zwar beträgt die Differenz bei der ersten Bande 18 m μ . Den gleichen bathochromen Effekt der 2.2'-Methylgruppen findet man beim 4.5.4'.5'-Tetraoxy-2.2'-dimethylnaphthodianthron (VII), dessen erste Bande gegenüber der des 4.5.4'.5'-Tetraoxy-naphthodianthrons (VI) ebenfalls um 18 m μ nach Rot verschoben ist. Beim Hypericin beträgt diese Differenz, wie der Vergleich seines Schwefelsäure-Spektrums mit dem von VI zeigt, nur 14 m μ . Offenbar üben die 7.7'-Oxygruppen in diesem Lösungsmittel einen schwach hypsochromen Einfluß aus²⁷⁾.

Auch in Pyridin zeigt sich die bathochrome Wirkung der 2.2'-Methylgruppen²⁷⁾; die erste Bande des 4.4'-Dioxy-2.2'-dimethylnaphthodianthrons ist in diesem Lösungsmittel 14 m μ , die des 4.5.4'.5'-Tetraoxy-2.2'-dimethylnaphthodianthrons (VII) 18 m μ langwelliger als die des 4.4'-Dioxy-naphthodianthrons bzw. 4.5.4'.5'-Tetraoxy-naphthodianthrons (VI). Für die im Vergleich zu VI langwelligere Absorption des Hypericins in Pyridin sind aber nicht allein seine 2.2'-Methylgruppen verantwortlich, sondern auch die beiden 7.7'-Oxygruppen, was sich daraus ergibt, daß die langwelligste Bande des Hypericins in diesem Lösungsmittel um 25 m μ weiter im roten Gebiet liegt

²⁵⁾ H. Brockmann u. F. Kluge, *Naturwiss.* **38**, 141 [1951].

²⁶⁾ H. Brockmann u. A. Dorlars; erscheint demnächst in den *Chem. Berichten*.

²⁷⁾ Eine Parallele findet sich bei den Oxy-anthrachinonen. Die Banden des 1.2.4.5.6.8-Hexaoxy-anthrachinons liegen in konz. Schwefelsäure kurzwelliger als die des 1.4.5.8-Tetraoxy-anthrachinons.

als die von VII. Zweifellos erfolgt wenigstens z. Tl. eine Pyridiniumsalzbildung mit den 7,7'-Oxygruppen, wodurch verständlich wird, daß Hypericin in Pyridin erheblich löslicher ist als VI. Zugabe von methanolischer Salzsäure setzt die Löslichkeit in Pyridin stark herab, ein Effekt, der beim Umkristallisieren des Hypericins ausgenutzt wird.

Auch die verhältnismäßig gute Löslichkeit des Hypericins in Tetrahydrofuran möchten wir auf eine Oniumsalzbildung mit dem Lösungsmittel zurückführen. Bemerkenswert ist, daß die Absorptionsbanden in Tetrahydrofuran die gleiche Lage haben wie in Pyridin. Versetzt man die Tetrahydrofuranlösung mit einer geringen Menge Salzsäure, so wird das Oniumsalz zerlegt und die langwelligste Bande verschwindet.

Für die Löslichkeit des Hypericins in schwach alkalischer Pufferlösung ($p_H < 11.0$) ist ebenfalls die Salzbildung der 7,7'-OH-Gruppen verantwortlich zu machen. Steigert man das p_H der roten Lösungen, so erfolgt bei etwa p_H 11.4 Farbumschlag nach Grün, ein Zeichen, daß nunmehr auch die α -OH-Gruppen an der Salzbildung teilnehmen. Die tiefe Farbe der Lösung erklärt sich durch das Vorliegen resonanzsymmetrischer Anionen.

In wasserfreiem Piperidin ist Hypericin mit roter Farbe löslich. Auf Wasserzusatz wird die Farbe grün. Die Banden der grünen Lösung sind die gleichen wie die der roten. In der grünen Lösung liegen, erzeugt durch die OH-Ionen des wasserhaltigen Piperidins, Anionen der α -OH-Gruppen vor. In wasserfreiem Piperidin dagegen erfolgt in der Hauptsache Salzbildung an den beiden γ -ständigen OH-Gruppen; doch zeigen die Absorptionsbanden der roten Lösung, daß in geringem Umfange auch hier schon α -OH-Gruppen an der Salzbildung beteiligt sind.

Wie wir kürzlich zeigen konnten^{7,28}), wird die Löslichkeit des Naphthodianthrons durch die Einführung von Methylgruppen in 2,2'-Stellung stark erhöht, während Methylgruppen in 3,3'- und 4,4'-Stellung diese Wirkung nicht zeigen. Dieser Einfluß der 2,2'-Methylgruppen macht sich auch beim Hypericin bemerkbar, das in Phenol und Nitrobenzol viel löslicher ist als 4,5,4',5'-Tetraoxy-meso-naphthodianthron, ferner beim Acetyl-hypericin, das von Benzol reichlich aufgenommen wird, während das Tetraacetat von VI sich darin schwer löst.

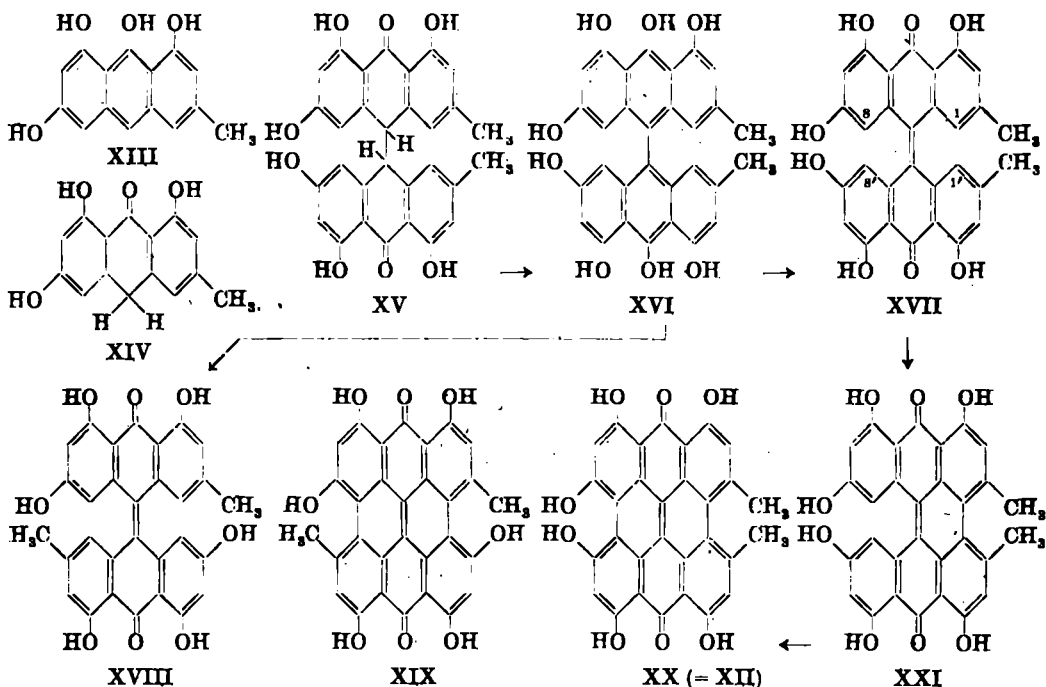
III.) Die Entstehung des Hypericins in der Pflanze

Die sterische Hinderung der 2,2'-Methylgruppen und der beiden 7,7'-Oxygruppen, durch die ihre Einstellung in die Ebene des Ringsystemes unmöglich wird, macht die Hypericinmolekel asymmetrisch und läßt die Existenz von zwei optischen Antipoden erwarten. Daß Hypericin entgegen dieser Erwartung optisch inaktiv ist, kann zwei Gründe haben; entweder ist die räumliche Behinderung so geringfügig, daß leicht Racemisierung eintritt, oder es werden in der Pflanze beide Antipoden nebeneinander gebildet.

Der schweren Racemisierbarkeit optisch aktiver 2,2'.6,6'-Tetramethyl-diphenyl-Derivate entsprechend, sollte die sterische Hinderung der 2,2'-Methylgruppen im Hypericin groß genug sein, um Racemisierung des Farbstoffes in

der Pflanze und bei der Darstellung zu verhindern. Andererseits wird die 4.5.8-Trimethyl-phenanthryl-(1)-essigsäure überraschend leicht racemisiert²⁸⁾ und das gleiche gilt, wie kürzlich W. Theilacker und F. Baxmann zeigen konnten²⁹⁾, für das 1.8 (oder 3.6)-Diamino-4.5-dimethyl-phenazon. Eine zuverlässige Aussage über die Racemisierungsgeschwindigkeit von 2.2'-Dimethylnaphthodianthronen kann man also z. Zt. nicht machen. Sie ist insofern entbehrlich, als es unserer Meinung nach sehr wahrscheinlich ist, daß bei der Synthese des Hypericins in der Pflanze das Racemat entsteht.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen⁸⁾, daß diese Synthese aus zwei Molekeln eines Trioxy-methyl-anthranols erfolgen könnte. Dieses müßte, der nunmehr gesicherten Hypericinformel entsprechend, das Anthranol XIII bzw. das Anthron XIV des Emodins sein. Anthranol läßt sich durch Oxydation bekanntlich leicht in Dihydrodianthron überführen, eine Reaktion, die, wie



A. Stoll kürzlich bei der Synthese des Sennidins nachgewiesen hat³⁰⁾, auch auf Oxy-anthrone bzw. Oxy-anthranole anwendbar ist. Der erste Schritt der Hypericinsynthese in der Pflanze ist unserer Auffassung nach die oxydative Verknüpfung von zwei Molekeln XIII bzw. XIV zum Dihydrodianthron XV bzw. dessen Enolform, dem Dianthranol XVI. Dianthranole werden leicht zu Dianthronen dehydriert. Aus dem Dianthranol XVI würde dementsprechend

²⁸⁾ M. S. Newman u. A. S. Hussey, Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 3023 [1947].

²⁹⁾ W. Theilacker u. F. Baxmann, Naturwiss. **88**, 156 [1951].

³⁰⁾ A. Stoll, B. Becker u. A. Helfenstein, Helv. chim. Acta **33**, 313 [1950].

das Dianthron XVII entstehen, das wegen der sterischen Hinderung der Methyl- und 7.7'-Oxygruppen asymmetrisch ist. Da die Dehydrierung von XVI zu XVII ohne Fermente erfolgen kann, ist es verständlich, daß XVII auch in der Pflanze als Racemat entsteht. Dianthrone und ganz besonders solche, die in *p*-Stellung zu den C-Atomen 1.1' und 8.8' Oxygruppen enthalten, werden im Licht sehr schnell zu den entsprechenden Naphthodianthronen cyclisiert. Aus dem racemischen Dianthron XVII würde sich demnach leicht racemisches Hypericin (XX) bilden können.

Bei der photochemischen Cyclisierung des Dianthrons zum *meso*-Naphthodianthron ist das als Zwischenprodukt zu erwartende Helianthron nicht zu fassen, weil seine Umwandlung in das *meso*-Naphthodianthron schneller oder ebenso schnell verläuft als seine Bildung aus Dianthron¹⁵⁾. Sind an den Kohlenstoff-Atomen 2 und 2', sowie 7 und 7' dagegen sterisch sich behindernde Substituenten vorhanden wie in XVII, so erscheint es durchaus möglich, daß die photochemische Verknüpfung von C¹ mit C^{1'} und C⁸ mit C^{8'} mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich geht. Bei einer nach Schema XIII–XX verlaufenden Biosynthese des Hypericins ist demnach ein zeitweiliges Auftreten des Helianthrone XXI³¹⁾ nicht ausgeschlossen. In diesem Sinne kann eine interessante Beobachtung von R. C. Betty und V. M. Trikojus³²⁾ gedeutet werden, die fanden, daß unter Lichtausschluß gewonnene Blütenauszüge von *Hypericum perforatum* viel schwächer fluorescierten als solche, die im Licht bereitet waren. Durch Adsorption konnten sie eine nicht fluoreszierende Farbstoff-Fraktion abtrennen, die beim Belichten starke Fluorescenz entwickelte. Der Gehalt an diesem nicht fluoreszierenden „precursor“, den wir für XXI³¹⁾ halten, war bei im Frühjahr geernteten Blüten beträchtlich, bei im Herbst gesammelten dagegen gering.

Die durch die Formeln XIII–XX wiedergegebene Bildungsweise des Hypericins ist, allerdings ohne als solche bisher deutbar zu sein, bereits lange bekannt. Schon 1887 isolierte J. Reinke³³⁾ aus *Penicillioptis clavariaeformis* eine von ihm „Mykoporphyrin“ genannte Substanz, die später von H. Fischer und R. Hess³⁴⁾ auf Grund ihres charakteristischen Spektrums als identisch mit Hypericin angesehen wurde. Eine erneute Untersuchung durch Oxford und Raistrick³⁵⁾ ergab folgendes: Aus dem Mycel von *Penicillioptis clavariaeformis* läßt sich eine gelbe, kristallisierte Verbindung abtrennen, die von den englischen Autoren Penicillioptisin genannt und als Polyoxy-Derivat eines „reduzierten *meso*-Dimethyl-dianthrone“ der Formel C₃₀H₂₄O₈³⁶⁾ angesehen wurde. Durch Luftoxydation in Pyridin-Piperidin konnten sie diese Verbindung in ein als „Oxyenicillioptisin“ bezeichnetes Derivat überführen, aus dem beim Belichten ein Produkt mit den Eigenschaften des „Mykoporphyrins“ entstand.

³¹⁾ Oder des Isomeren, das durch Verknüpfung von C⁸ und C^{8'} aus XVII entsteht.

³²⁾ Australian Journ. Experim. Biol. Med. Sc. 21, 176 [1943].

³³⁾ Ann. Jardin botanique Buitenzorg 6, 73 [1887].

³⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. 187, 133 [1930].

³⁵⁾ A. E. Oxford, Chem. and Ind. 57, 975 [1938]; A. E. Oxford u. H. Raistrick, Biochem. Journ. 84, 790 [1940].

³⁶⁾ Diese Formel enthält 2 Wasserstoffatome mehr als einem Dihydrodianthron entspricht.

Wir haben diese Angaben überprüft³⁷⁾ und durch Vergleich mit dem Senidin von Stoll³⁰⁾ und dem von Eder aus Chrysarobin isolierten „Dehydroemodin-anthranol-monomethyläther“³⁷⁾ sichergestellt, daß Penicillioxin das Dihydro-dianthron-Derivat XV ist. Das aus dessen Enolform XVI durch Oxidation entstehende Oxypenicillioxin geht beim Belichten in ein Produkt über, aus dem wir durch chromatographische Adsorption eine in allen Eigenschaften mit Hypericin übereinstimmende Fraktion abtrennen konnten. Nimmt man an, daß in dem offenbar nicht einheitlichen „Oxypenicillioxin“ das Dianthron XVII enthalten ist, so wird die Entstehung von Hypericin beim Belichten von Oxypenicillioxin verständlich.

Bei der in vitro durchgeführten Dehydrierung des Dianthrans XVI zum Dianthron XVII sollte auch das Stellungsisomere XVIII entstehen, dessen Photodehydrierung zu einem mit Hypericin isomeren „Isohypericin“ XIX führen muß. Anhaltspunkte dafür, daß unserem kristallisierten Hypericin ein solches Isomeres beigemischt ist, haben wir bisher nicht gefunden. Auch wenn weitere Untersuchungen ergeben, daß „Isohypericin“ in der Pflanze nicht vorkommt, ist dies kein Einwand gegen unsere Hypothese über die Biosynthese des Hypericins. Denn es ist möglich, daß die γ -OH-Gruppen des Dianthrans XVI durch größere Reste oder Bindung an Zellbestandteile räumlich so fixiert sind, daß bei seiner Dehydrierung nur das Dianthron XVII entsteht. Diese Überlegung führt zur Frage, in welcher Form das Hypericin in der Pflanze vorliegt. Sicherlich ist es nicht als freies Hexaoxy-2,2'-dimethyl-meso-naphthodianthron vorhanden, denn dieses ist in Methanol sehr schwer löslich, während sich das native Hypericin leicht mit Methanol aus den Blüten ausziehen läßt. Auch im Preßsaft der frischen Blüten finden sich gewisse Mengen Hypericin, während kristallisiertes Hypericin in Wasser unlöslich ist. Erwähnt werden muß auch, daß ein Teil des Hypericins mit Öl aus der frischen Pflanze extrahierbar ist, wovon bei der Bereitung von officinellm „Oleum hyperici“ Gebrauch gemacht wird.

Es scheint uns auf Grund dieser Befunde wahrscheinlich, daß ein Teil des in der Pflanze vorliegenden Hypericins mit Gruppen noch unbekannter Natur verknüpft ist, die den Farbstoff wasser- bzw. alkohollöslich machen, ein anderer Teil dagegen Gruppen enthält, die für dessen Löslichkeit in Öl verantwortlich sind. Da sowohl die Banden des frischen Alkoholextraktes als auch die der Öllösung fast die gleiche Lage haben wie die Absorptionsmaxima des kristallisierten Hypericins, können die genannten Gruppen nur mit den γ -Oxygruppen des Farbstoffes verknüpft sein. Bei der Behandlung des roten Methanolauszuges mit verd. Salzsäure werden sie abgespalten und das freie, in Alkohol schwer lösliche Hypericin fällt aus. Dabei bleibt die alkoholische Lösung tiefrot, ihre Absorptionsbanden sind sehr unscharf. Versuche, aus dieser Lösung, die beim Verdampfen große Mengen harziger Substanzen hinterläßt, andere Farbstoffe zu isolieren, sind bisher erfolglos geblieben. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, daß die intensive, rote Farbe der Blütenauszüge in der Hauptsache durch Anthocyane hervorgerufen wird und daß auch die rote

³⁷⁾ R. Eder u. F. Hauser, Arch. Pharmaz. 263, 321, 436 [1925].

Farbe des frischen Blütenpreßsaftes im wesentlichen auf wasserlösliche Anthocyane zurückzuführen ist.

Die in diesem Abschnitt erörterten Beobachtungen werfen eine Reihe von Fragen auf, die noch der Bearbeitung bedürfen. Am wichtigsten scheint uns die Suche nach Vorläufern des Hypericins im Sinne unserer Hypothese, also nach Emodin-anthron bzw. Anthranol und dem entsprechenden Dianthranol, sowie die Klärung der Frage, ob in der Pflanze neben Hypericin noch ein isomeres „Isoshypericin“ vorhanden ist.

Beschreibung der Versuche

Reduzierende Acetylierung des Hypericins: Eine Mischung von 500 mg Hypericin, 500 mg wasserfreiem Natriumacetat und 50 ccm Acetanhydrid wurde solange gekocht, bis die gelbrote Farbe der Lösung das Ende der Acetylierung anzeigte. In die Lösung trug man in kleinen Anteilen Zinkstaub ein und kochte, bis sie hellgelb geworden war. Zur Abscheidung des Reduktionsproduktes versetzte man die vom Zinkstaub abfiltrierte Lösung mit der gleichen Menge Wasser und goß die noch heiße, klare Lösung in 1 l kochendes Wasser. Der ausgefallene, säurefrei gewaschene Niederschlag wurde getrocknet, in Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe von überschüss. Chloranil einige Minuten am Sieden gehalten, bis sie eine bläulich grüne Farbe angenommen hatte. Dann wurde kalt durch eine Säule (15 cm Länge, 2,5 cm Durchm.) von Kieselsäure filtriert, deren Aktivität derjenigen von Aluminiumoxyd IV³⁸) gleich war.

Beim Nachwaschen mit Benzol bildeten sich von oben nach unten folgende Zonen: 1. Braun, 2. Dunkelblau, 3. Gelb. Das überschüss. Chloranil ging ins Filtrat. Das Eluat der gelben Zone 3 färbte sich beim Erwärmen mit Chloranil nicht blau. Das Eluat der braunen und blauen Zone verdampfte man i. Vak., nahm den Rückstand in Benzol auf und filtrierte die Lösung durch eine Säule von Calciumcarbonat, an dem Verunreinigungen als braune Zone adsorbiert wurden. Aus dem tiefblauen Filtrat schied sich nach Einengen und Anspritzen mit Methanol das Dehydrierungsprodukt in feinen, blauen Nadeln ab. Aus Anisol + Methanol umkristallisiert, bildete es mikroskopisch kleine Blättchen mit kupfrigem Oberflächenglanz, die in der Durchsicht tiefblau waren und keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten. Die Reinigung des blauen Dehydrierungsproduktes kann auch durch Adsorption an Calciumoxalat durchgeführt werden; Ausb. 90–100 mg.

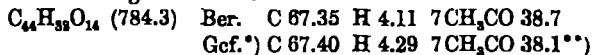
Die blaue Verbindung ist unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Benzol Methanol und Anisol, löslich in Butanol, Aceton, Amylacetat und Äther.

Lage der Absorptionsmaxima des blauen Hypericin-Derivates in mμ*)

Benzol	Methanol	Butanol	Anisol	Acetanhydrid
825	609	618	625	621
578	568	569	578	572

*) Gemessen mit einem Prismenspektroskop

Von konz. Schwefelsäure wird die blaue Verbindung mit grüner Farbe aufgenommen, die nach wenigen Sek. nach Violett umschlägt (das gleiche Verhalten zeigt *meso*-Naphthodianthron). Absorptionsbanden der Schwefelsäurelösung nach mehrtägigem Aufbewahren: 685 mμ (scharfe, schmale Bande), 538 mμ breite, verwaschene Bande. In wäßr. Natronlauge löst sich die Verbindung mit brauner Farbe.



*) Bei 150°/0.01 Torr getr. Präparat

**) Halbmikrobest. nach Kögl-Postowsky³⁹⁾

Hypericin-diacetat: Eine Lösung von 300 mg Hypericin in 50 ccm reinem Acetanhydrid wurde auf dem Wasserbade erwärmt, bis die Absorptionsbanden der gelbstichig

³⁸⁾ H. Brockmann u. H. Schodder, B. 74, 73 [1941]; H. Brockmann, Angew. Chem. 59, 201 [1947].

³⁹⁾ F. Kögl u. J. Postowsky, A. 440, 34 [1924].

gewordenen Lösung bei 532, 540, 528 μ lagen (Banden der Ausgangslösung bei 595, 584, 552, 519 μ). Nach Verjagen des Acetanhydrides i. Vak. wurde der Rückstand in Benzol aufgenommen (nicht umgesetztes Hypericin bleibt ungelöst). Das beim Einengen der Benzollösung kristallin ausgefallene Diacetat wurde zur Entfernung höher acetylierter Anteile mit Methanol ausgekocht, nochmals aus Benzol und schließlich aus Anisol umkristallisiert. Es bildete büschelig vereinigte, mikroskopisch kleine, rote Nadeln mit grünem Oberflächenglanz, die sich beim Erhitzen oberhalb 300° ohne Schmelzpunkt allmählich zersetzten. Im durchfallenden Licht sind sie orangerot, Hypericin-Kristalle dagegen violettrot. Das Diacetat ist unlöslich in Natronlauge, schwer löslich mit gelbstichigroter Farbe und gelbroter Fluoreszenz in Methanol, Benzol und Anisol, löslich in Nitrobenzol und Pyridin. Aus Butanol läßt es sich nicht in Pufferlösung vom pH 12.0 überführen, während Hypericin unter diesen Bedingungen mit grüner Farbe in die Pufferlösung übergeht.

Lage der Absorptionabanden des Hypericin-diacetats und Hypericins in μ

Lösungsmittel	Hypericin-diacetat				Hypericin			
Benzol	537	(571)	544	534	597	(571)	544	534
Acetanhydrid	532	(565)	540	528	595	584	552	519
Butanol	535	589	542	531	598	580	550	517
Nitrobenzol	598	576	549	536	607	593	559	522
Pyridin	589	571	547		608	559	520	

Das gleiche Diacetat entsteht, wenn man in eine Lösung von Hypericin in Nitrobenzol Keten einleitet.

$C_{34}H_{20}O_{10}$ (588.5) Ber. C 69.41 H 3.40 2 CH_3CO 14.6

Gef. *) C 68.91 H 3.62 2 CH_3CO 14.9

*) Bei 150°/0.01 Torr getr. Präparat

2.2'-Dimethoxy-dianthrachinonyl-(1.1'): Die von E. Benesch⁴⁰⁾ gegebene Vorschrift wurde in folgender Weise abgeändert: Zu einer siedenden Lösung von 2 g 1-Jod-2-methoxy-anthrachinon in 5 g Naphthalin gab man innerhalb 15 Min. 2.5 g aktiviertes Kupferpulver (Cuprum metall. pulv. per electrolysem, Merck, mit einer 3-proz. Lösung von Jod in Aceton behandelt, mit Aceton + Salzsäure, dann mit Aceton gewaschen und getrocknet) und hielt 2 Stdn. am Sieden. Die erkaltete, gepulverte Schmelze wurde mit 15 cm Alkohol aufgekocht, der abfiltrierte Rückstand mit siedendem Alkohol gewaschen und nach Trocknen mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung filtrierte man durch eine Säule von Aluminiumoxyd I-II⁴¹⁾ und wusch mit methanolhaltigem Chloroform nach. Als das Eluat unter Zutropfen von Methanol eingengt wurde, schied sich das Dianthrachinonyl in gelben Täfelchen vom Schmp. 361° ab (Perkin⁴¹⁾ fand den Schmp. 343–344°). Ausbeute 80% d.Th.; in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe löslich. Die Spaltung des Dimethyläthers mit Pyridiniumchlorid gelang nicht. Nach 3stdg. Erhitzen auf 190° wurden 90% des Ausgangsmaterials zurückgewonnen, während beim Erhitzen auf 220° braune Zersetzungsprodukte entstanden. Beim Erhitzen des Dimethyläthers mit Bromwasserstoff + Eisessig im Bombenrohr bei 180° trat ebenfalls keine Spaltung ein; sie gelang jedoch mit Aluminiumchlorid.

2.2'-Dimethoxy-helianthron⁴²⁾: In eine auf 60° erwärmte Lösung von 2 g 2.2'-Dimethoxy-dianthrachinonyl-(1.1') in 30 cm konz. Schwefelsäure wurden unter Rühren 2 g Kupferpulver eingetragen, wobei die anfangs rote Lösung innerhalb weniger Minuten blauviolett wurde und sich Schwefeldioxyd entwickelte. Nach 20 Min. filtrierte man durch eine Glasfritte auf Eis, löste das ausgefallene, gewaschene und getrocknete Reaktionsprodukt in Chloroform und filtrierte die Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe I–II). Die orangefarbene Hauptzone ließ sich mit Chloroform + Methanol (10:1) ins Filtrat waschen. Beim Einengen des Filtrates unter Zu-

⁴⁰⁾ Monatsh. Chem. 32, 448 [1911].

⁴¹⁾ J. W. E. Haller u. A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 125, 287 [1924].

⁴²⁾ G. G. Bradshaw u. A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 121, 920 [1922]; von diesen Autoren aus dem 2.2'-Dioxy-helianthron mit Diazomethan gewonnen.

tropfen von Methanol schied sich das Helianthron-Derivat in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 288° (Perkin⁴³) 278° ab, die sich in konz. Schwefelsäure violett lösten (Absorptionsmaxima 578, 537 mμ); Ausb. 75% d.Theorie.

2.2'-Dioxy-helianthron⁴³): 500 mg 2.2'-Dimethoxy-helianthron und 5 g Pyridiniumchlorid wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. auf 180–190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Salzsäure versetzt, aufgekocht, filtriert und der säurefrei gewaschene Rückstand in wenig methanol. Kalilauge gelöst. Beim Ansäuern der filtrierten roten Lösung fiel das Dioxy-helianthron aus. Aus Chloroform + Methanol rote Nadeln mit metallischem Oberflächenglanz. Die blauviolette Lösung in konz. Schwefelsäure zeigte Banden bei 611, 569, 527 (491) mμ und färbte sich innerhalb weniger Minuten unter Verschwinden der Bande bei 611 mμ rot; Ausb. 76% d.Theorie. Bemerkenswert ist, daß es nicht gelang, das 2.2'-Dioxy-dianthracinonyl-(1.1') nach Scholl mit Kupfer und Schwefelsäure in das Helianthron zu verwandeln. Die für die Helianthronbildung typische Farbvertiefung blieb aus.

2.2'(7.7')-Diacetoxy-meso-naphthodianthron (IX)⁴⁴): Eine Lösung von 50 mg 2.2'-Dioxy-helianthron in 8 ccm warmem Pyridin wurde mit 2 ccm Acetanhydrid versetzt, kurz aufgekocht und dann mit einer 200 Watt-Lampe belichtet. Aus der stark grün fluoreszierenden Lösung fielen gelbe Kristalle aus, deren Abscheidung nach 24stdg. Belichtung beendet war. In Pyridin löst sich die Verbindung mit gelber Farbe. Die rote Lösung in konz. Schwefelsäure hat Banden bei 567, 526 (420) mμ; Ausb. 87% d.Theorie.

2.2'(7.7').10-Triacetoxy-meso-naphthodianthron (X): Eine Suspension von 200 mg 2.2'-Diacetoxy-meso-naphthodianthron und 600 mg Zinkstaub in 30 ccm Acetanhydrid (enthaltend 200 mg wasserfreies Natriumacetat) wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei die Lösung zunächst grün, dann blau und schließlich goldgelb wurde. Nach Abfiltrieren des Zinkstaubs wurde das Acetanhydrid mit heißem Wasser verseift, wobei das Reduktionsprodukt als dunkelgrüner Niederschlag ausfiel; Ausb. 150 mg.

Eine Lösung von 150 mg dieses Reduktionsproduktes in 30 ccm Benzol wurde nach Zugabe von 200 mg Chloranil solange am Sieden gehalten, bis sie eine rein blaue Farbe angenommen hatte, und nach Erkalten durch eine Säule von Calciumsulfat⁴⁵) filtriert. Dabei bildeten sich von oben nach unten folgende Zonen aus: 1. Schmal, braun, 2. grün, 3. breit, blau. Das überschüss. Chloranil ging ins Filtrat. Nachdem Zone 1 aus der Säule entfernt worden war, wurde mit Benzol (enthaltend 3% Aceton) entwickelt. Eine völlige Trennung der grünen und blauen Zone wurde nicht erreicht. Die aus der Säule abgetrennte blaue Zone lieferte beim Behandeln mit Benzol + Methanol ein blaues, rot fluoreszierendes Eluat, aus dem nach Einengen und Zusatz von Petroläther X als blauer Niederschlag ausfiel. Nach Umkristallisieren aus Ligroin wurde es in blauen, mikroskopisch kleinen Nadeln erhalten, deren blaue Benzollösung rot fluorescierte. Die Verbindung ist gut löslich in Benzol und Pyridin, schwer löslich in Methanol und Petroläther. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist rotviolett und hat Banden bei 639 und 591 mμ.

Lage der Absorptionsmaxima der Verbindung X in mμ

Benzol	Anisol	Acetanhydrid
639 581	639 581	629 569

$C_{24}H_{20}O_8$ (524.5) Ber. C 77.85 H 3.84 Gef. C 77.62 H 4.22

⁴³) R. W. Hardacre u. A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 1929, 180; von diesen Autoren durch Oxydation von 2.2'-Dioxy-dianthronyl-(1.1') mit Nitrobenzol gewonnen.

⁴⁴) Vergl. das zeitraubende Verfahren von J. W. E. Haller u. A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 125, 239 [1924].

⁴⁵) In eine auf 90° erwärmte Lösung von 100 g Calciumchlorid in 1500 ccm Wasser wurde im Verlauf von 3 Stdn. eine Mischung von 53 ccm 90-proz. Schwefelsäure und 110 ccm Wasser eingetragen. Das in langen Nadeln ausgefallene Calciumsulfat wurde 3 Stdn. auf 160° und darauf 1 Stde. auf 190° erhitzt.

Um beide Chinonsauerstoff-Atome zu entfernen, wurde eine Mischung von 200 mg 2.2'-Diacetoxy-*meso*-naphthodianthron, 100 mg wasserfreiem Natriumacetat, 500 mg Zinkstaub, 5 ccm Eisessig und 10 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufgearbeitet wurde wie beim vorstehenden Versuch. Man erhielt grünlichblaue Kristalle, die sich in Benzol mit blauer Farbe lösten (Absorptionsmaxima 634, 579 m μ). Den Analysenzahlen nach lag ein Gemisch aus 2.2'-Diacetoxy-, 2.2'.10-Triacetoxy-*meso*-naphthodianthren und höher reduzierten Verbindungen vor.

$C_{28}H_{18}O_4$ (466.3) (Diacetat) Ber. C 82.40 H 3.88 Gef. C 79.18 H 4.30