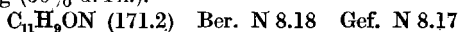
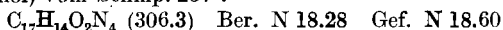


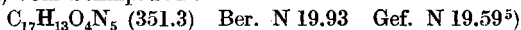
ging und dann langsamer der Aldehyd, der in sehr schönen farblosen Kristallen bereits im Kühler auskristallisierte. Er kann aus Petroläther umkristallisiert werden; Schmp. 115–116°, Ausb. 0.6 g (50% d.Th.).



3-Methyl-chinolin-aldehyd-(2)-*p*-nitro-phenylhydrazon: Glitzernde gelbe Kristalle (aus Alkohol) vom Schmp. 257°.



3-Methyl-chinolin-aldehyd-(2)-2.4-dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Kristalle (aus Alkohol) vom Schmp. 274°.



73. Hans Brockmann, Hermann Genth und Reimer Strufe: Pikromycin, II. Mittel.*) (Antibiotica aus Actinomyeeten, IX. Mittel.**))

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 25. Januar 1952)

Beim Alkaliabbau des Pikromycins entsteht nahezu 1 Mol. Dimethylamin und ein öliges, destillierbares Abbauprodukt. Chromsäure-Oxydation des Antibioticums liefert 5 Moll. Essigsäure, Abbau mit konz. Schwefelsäure ein stickstoff-freies, saures Spaltstück. Ergebnisse über Acylierung, Hydrierung, Benzopersäure-Titration und thermischen Abbau des Pikromycins werden mitgeteilt.

Aus der Kulturlösung eines *Actinomyces*-Stammes¹⁾, den W. Lindenbein inzwischen als neue Species erkannt und *Streptomyces felleus* genannt hat²⁾, wurde kürzlich das bitter schmeckende Antibioticum Pikromycin isoliert*). Seine Analysenzahlen passen auf die Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}$, schließen aber eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel nicht aus. Im folgenden berichten wir über die ersten Versuche, einen Einblick in die Konstitution des Antibioticums zu erhalten.

Pikromycin läßt sich in Methanol konduktometrisch als einsäurige Base titrieren. Beim Umsatz mit Salpetriger Säure nach Van Slyke entsteht auch bei längerer Reaktionsdauer kein Stickstoff. Die Werte der Methylimid-Bestimmung nach Zeisel liegen etwas höher als für eine *N*-Methylgruppe berechnet. Die Vermutung, daß demnach das Stickstoffatom des Antibioticums tertiär gebunden ist, hat sich durch Alkaliabbau bestätigen lassen. Beim Erhitzen des Pikromycins in 2*n* Natronlauge erhielten wir nämlich in einer 80% überschreitenden Ausbeute Dimethylamin, das als Pikrat, Pikrolonat und Flavianat identifiziert wurde. In der Eigenschaft, beim Alkaliabbau Dimethylamin zu liefern, stimmt unser Antibioticum mit Aureomycin und Terramycin³⁾ überein, desgleichen mit Proactinomycin⁴⁾, dem es in manchen Eigenschaften sehr ähnlich ist.

⁵⁾ Die Analysen wurden von Frln. Dr. L. Loewe ausgeführt.

* I. Mittel.: H. Brockmann u. W. Henkel, B. 84, 284 [1951].

** VIII. Mittel.: H. Brockmann u. G. Schmidt-Kastner, Naturwiss. 38, 479 [1951]. ¹⁾ Von W. Lindenbein u. I. Olfermann in unserem Institut aus Erde isoliert.

²⁾ W. Lindenbein, Arch. Mikrobiol., im Druck.

³⁾ R. Kuhn u. K. Dury, B. 84, 563 [1951].

⁴⁾ R. Q. Marston, Brit. Journ. Experm. Pathol. 1950, 398.

Auch unter Bedingungen, wie sie zur Bestimmung von Säureamid-Stickstoff angewandt werden⁵⁾, spaltet das Antibioticum Dimethylamin ab. Nach 3stdg. Kochen einer 0,4 *n* salzsauren Lösung von Pikromycin konnten wir aus der zuvor auf p_H 10 eingestellten Reaktions-Lösung 0,7 Moll. Dimethylamin abdestillieren. Das gleiche Ergebnis hatte ein Versuch mit 0,1 *n* Salzsäure. Hieraus und aus der Beobachtung, daß Pikromycin beim Behandeln mit Lauge Säurefunktionen entwickelt, könnte man auf das Vorliegen einer zweifach methylierten Säureamid-Gruppe schließen. Dann müßte aber die Basizität des Antibioticums viel schwächer sein. Wir halten es deshalb für wahrscheinlicher, daß der Stickstoff in einer andersartigen säure- bzw. alkaliempfindlichen Bindung vorliegt.

Bemerkenswert ist, daß bei der Chromsäure-Oxydation des Pikromycins nach Kuhn-Roth 5 Moll. Essigsäure entstehen und das Antibioticum daher mindestens 5 *C*-Methylgruppen enthalten muß. Berücksichtigt man, daß, wie unten gezeigt wird, doppelt gebundene *C*-Atome kaum als Träger der Methylgruppen in Frage kommen und die *C*-Methylgruppen gesättigter Verbindungen bei der Chromsäure-Oxydation stets weniger als ein Mol. Essigsäure liefern, so läßt sich die gefundene Essigsäuremenge durchaus auch mit dem Vorliegen von 6 *C*-Methylgruppen vereinbaren. Noch höhere Essigsäureausbeuten als unsere fand man bei der Chromsäure-Oxydation des Proactinomycins⁴⁾.

Pikromycin enthält laut Zerewitinoff-Bestimmung drei aktive Wasserstoffatome. Sie können, da der Stickstoff tertiär ist, und das in wäßrigem Alkali unlösliche Antibioticum in Methanol gegen Phenolphthalein titriert keine Lauge verbraucht, weder einer Imino- noch einer Carboxygruppe angehören.

Versuche, Oxygruppen durch die Darstellung kristallisierter Methyl- oder Acetyl-Derivate nachzuweisen, führten bisher nur zu amorphen, wenig definierten Produkten. Dieses Ergebnis hat uns veranlaßt, die von Ogg und Mitarbb.⁶⁾ angegebene Bestimmungsmethode für Oxygruppen auf Pikromycin anzuwenden. Sie erfaßt primäre und sekundäre, nicht aber tertiäre Hydroxyle und besteht darin, die Analysenprobe in Pyridin mit einer bekannten Menge Acetanhydrid umzusetzen und nach Verseifung des überschüssigen Acetanhydrides titrimetrisch zu ermitteln, wieviel Essigsäure durch die zu prüfende Substanz gebunden worden ist.

Pikromycin zeigte nach 3- und sogar nach 6stdg. Einwirkung des Acetanhydrid-Pyridingemisches bei 100° nur einen Essigsäureverbrauch, der einer Oxygruppe entspricht, wobei vorläufig dahingestellt bleiben muß, ob diese Oxygruppe von vorneherein vorhanden ist, oder erst entsteht, während das Acetylierungsgemisch auf das leicht veränderliche Antibioticum einwirkt.

Pikromycin wird von wäßrigem Alkalihydrogencarbonat nicht aufgenommen. Durch kalte, wäßrige Lauge wird es abgebaut, wobei ein Teil in Lösung geht. Aus verd. Salzsäure fällt es beim Neutralisieren wieder aus. Freie Carboxygruppen liegen also nicht vor. Setzt man aber zu einer Aceton-Lösung des Antibioticums 0,1 *n* Natronlauge und titriert konduktometrisch zurück, so findet man einen Laugenverbrauch, der auch nach kurzer Alkalieinwirkung mehr als ein Mol. beträgt und durch die Aufspaltung von zwei Lactonringen oder anderen Ester-Gruppen zustande kommen könnte.

⁵⁾ K. Schmidt, *Helv. chim. Acta* **32**, 1203 [1949]. Bei der Bestimmung des Säureamid-Stickstoffes wird mit 2*n*HCl gekocht. Ob bei unserer Bestimmung das Dimethylamin beim Kochen mit der 0,4 bzw. 0,1 *n* Säure oder erst beim Erwärmen der auf p_H 10,0 eingestellten Reaktionslösung abgespalten wird, ist noch nicht entschieden.

⁶⁾ L. C. Ogg, W. L. Porter u. C. O. Willits, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **17**, 394 [1945].

Unsere Versuche, Pikromycin katalytisch zu hydrieren, haben bisher folgendes ergeben. In Eisessig wurde bei Gegenwart von Platin auch bei längerer Einwirkung kein Wasserstoff aufgenommen. Aus einer Methanol-Lösung, die mit Raney-Nickel 36 Stdn. bei 70° unter Wasserstoff von 95 Atü geschüttelt worden war, ließen sich 84% des eingesetzten Pikromycins kristallisiert und schmelzpunktsrein zurückgewinnen. Dagegen verändert sich Pikromycin unter Verlust der antibiotischen Wirksamkeit und des bitteren Geschmacks, wenn es bei 20° unter 150 Atü 7 Stdn. mit einem Platinkatalysator (Adams-Shriner) hydriert wird. Das vorläufig nur amorph erhaltene Hydrierungsprodukt gab Analysenwerte, die denen des Pikromycins ähnlich waren. Es löste sich ebenso wie dieses mit gelbroter Farbe in konz. Schwefelsäure und lieferte beim Kochen mit 2*n*-NaOH 0.8 Moll. Dimethylamin. Beim trockenen Erhitzen im Hochvakuum geht es unter Gewichtsverlust in ein stickstoff-freies Öl über.

Wie die Analyse des Hydrierungsproduktes zeigt, spaltet sich bei seiner Bildung Sauerstoff und Stickstoff in größerem Umfange nicht ab, doch muß erwähnt werden, daß wir aus dem rohen Perhydro-pikromycin immerhin rund 10% säureunlösliche und daher stickstoff-freie Anteile abtrennen konnten.

Die Frage, ob Pikromycin Kohlenstoff-Doppelbindungen enthält, wird durch unsere Hydrierungsversuche nicht eindeutig beantwortet; sicher ist nur, daß leicht hydrierbare nicht vorhanden sind.

Um zu entscheiden, ob die Veränderung des Antibioticums bei der Platin-Druckhydrierung auf einer Absättigung von C-Doppelbindungen beruht, die bei der Druckhydrierung mit Raney-Nickel nicht erfaßt werden, haben wir Pikromycin sowie sein Hydrierungsprodukt mit Benzopersäure titriert. Dabei verbrauchte Pikromycin im Verlauf von drei Tagen drei Moll. Säure, das Hydrierungsprodukt dagegen vier. Mit Acetopersäure verlief die Oxydation viel langsamer; Pikromycin hatte erst nach 14tägiger Einwirkung 1.8 Moll. Säure verbraucht, das Hydrierungsprodukt dagegen in Übereinstimmung mit den Benzopersäure-Titrationsen 1 Mol. mehr, nämlich 2.8. Damit ist gezeigt, daß auch bei der Platin-Druckhydrierung des Pikromycins keine Kohlenstoff-Doppelbindungen abgesättigt werden, sondern im Gegenteil noch zusätzlich eine oxydierbare Gruppe entsteht.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund dieser Ergebnisse folgendes sagen: daß der Benzopersäure-Verbrauch des Pikromycins durch drei Kohlenstoff-Doppelbindungen zustande kommt, die bei 70° i. Gw. von Platin mit Wasserstoff von 150 Atü nicht reagieren, erscheint uns so gut wie ausgeschlossen. Dagegen wäre es möglich, daß eine solche widerstandsfähige C-Doppelbindung vorliegt und 2 Moll. Benzopersäure bzw. 1 Mol. Acetopersäure durch andere oxydierbare Gruppen des Pikromycins verbraucht werden. Für wahrscheinlicher halten wir es, daß keine Kohlenstoff-Doppelbindungen vorhanden sind und die Veränderung bei der Druckhydrierung auf Hydrogenolyse, z.B. Aufspaltung eines Lactonringes, zurückzuführen ist. Als Hinweis darauf könnte man die Beobachtung ansehen, daß das Hydrierungsprodukt beim Neutralisieren seiner salzsauren Lösung im Gegensatz zum Pikromycin nicht ausfällt.

Pikromycin wird durch Säuren und Alkalien schnell verändert. Es war daher nahelegend, für Abbauprobe zunächst einmal diese Reagenzien heranzuziehen. Wie bereits früher erwähnt*), entsteht bei sehr milder Alkalieinwirkung ein gut kristallisiertes, stickstoff-freies Abbauprodukt vom Schmp. 172°, dessen Darstellung wir inzwischen erheblich

verbessern konnten. Über dieses und ein zweites kristallisiertes, stickstoffhaltiges Spaltstück wird demnächst ausführlicher berichtet. An dieser Stelle sollen nur noch einige Abbauersuche Erwähnung finden, die mit konz. Alkali-Lösung und konz. Schwefelsäure durchgeführt wurden.

Bei längerem Kochen des Pikromycins in $2n$ -NaOH, wie es zur Abspaltung des Dimethylamins erforderlich ist, scheidet sich aus der Reaktionslösung ein Öl ab, das zum größten Teil mit Wasserdampf flüchtig ist. Durch Ausäthern des Wasserdampfdestillates erhielten wir es in einer Ausbeute von 35–40% des Ausgangsmaterials. Es läßt sich bei 145–150°/4 Torr ohne nennenswerten Rückstand destillieren und ist so gereinigt eine gelbliche, zähe Flüssigkeit von terpenähnlichem Geruch. Bei der Adsorption des Abbauproduktes aus Cyclohexan an Leuchtfarben-Aluminiumoxyd⁷⁾ bildete sich eine hellgelbe Zone, die beim Nachwaschen mit Cyclohexan weder im sichtbaren noch im UV-Licht eine Auftrennung erkennen ließ. Nimmt man an, daß das ölige Produkt einheitlich ist, so käme auf Grund der Analysen und der Mol.-Gew.-Bestimmung die Formel $C_{17}H_{26}O_2$ in Frage. Danach ist das terpenähnliche Spaltstück erheblich sauerstoffärmer als Pikromycin. Auf die angegebene, mit allem Vorbehalt aufzunehmende Formel berechnet, beträgt die bei der katalytischen Hydrierung aufgenommene Wasserstoffmenge 0.85 Moll. und die bei der Chromsäure-Oxydation nach Kuhn-Roth gefundene Essigsäuremenge 3.5 Moll., entsprechend einem Mindestgehalt von 4 C-Methylgruppen. Aktiver Wasserstoff wurde nicht nachgewiesen. Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin bildete das Abbauprodukt ein gelbes Derivat, das auch nach chromatographischer Reinigung amorph blieb. Ebensowenig gelang es uns bisher, ein kristallisiertes Oxim bzw. Semicarbazon zu erhalten. Mit Fuchsin-schwefliger Säure, sowie mit Eisen(III)-chlorid reagiert das Öl nicht. Dagegen gibt es eine positive Legal-Reaktion und mit Hypojodit Jodoform, was auf Anwesenheit einer CH_3 -CO-Gruppe hindeutet. Die in Methanol gemessene Absorptionskurve hat ein Maximum bei 240 $m\mu$ ($\epsilon = 200$). Eine 1.5-proz. Chloroformlösung des Abbauproduktes zeigte keine optische Aktivität.

Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob das Öl wirklich ein Spaltstück der Pikromycinmolekel ist, oder erst sekundär durch Kondensation von Abbauprodukten entsteht. Die nach der Wasserdampfdestillation des Öles zurückbleibende Reaktionslösung enthielt keine bei saurer oder alkalischer Reaktion mit Äther extrahierbaren Abbauprodukte.

Wie unsere Hydrierungsversuche gezeigt haben, enthält Pikromycin offenbar kein zur Halochromie befähigtes Doppelbindungssystem, und übereinstimmend damit gibt es mit Antimontrichlorid keine Farbreaktion.

Daß im Gegensatz dazu sich das Antibioticum ebenso wie sein Hydrierungsprodukt in konz. Schwefelsäure mit gelbroter, allmählich tiefer werdender Farbe löst, läßt daher auf tieferegreifende Umsetzungen schließen, in deren Verlauf es zur Ausbildung halochromer Gruppen kommt. Die Untersuchung der Schwefelsäure-Lösung hat diese Vermutung bestätigt. Gießt man sie nach kurzem Aufbewahren unter Kühlung in Wasser, so fallen etwa 50% des Ausgangsmaterials als gallertiger, farbloser Niederschlag aus. Dieses Produkt ist antibiotisch unwirksam, enthält keinen Stickstoff und löst sich im Gegensatz zum Pikromycin in wäßrigem Natriumcarbonat. Beim Erhitzen zersetzt es sich oberhalb 140° unter Abspaltung von Kohlendioxyd. Der ungesättigte Charakter des Abbauproduktes gibt sich durch Bromaddition zu erkennen.

⁷⁾ H. Brockmann u. E. Beyer, *Angew. Chem.* **63**, 133 [1951].

Das Verhalten des Pikromycins bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat und bei der thermischen Zersetzung ist im Versuchsteil beschrieben.

Charakteristisch und daher im Namen zum Ausdruck gebracht ist der bittere Geschmack des Antibioticums. Wir haben seine Intensität an 43 Versuchspersonen geprüft und gefunden, daß er in den meisten Fällen bis zur Verdünnung 1 : 40000 noch deutlich wahrnehmbar ist.

Die im Verdünnungstest ermittelte antibiotische Wirksamkeit des Pikromycins gegen verschiedene Mikroorganismen ist in der Tafel angegeben.

Tafel. Antibiotische Wirksamkeit des Pikromycins

Mikroorganismus	Hemmende Grenzkonzentration
<i>Streptococcus hämolyticus</i>	1 : 300000
<i>Bacterium coli</i>	1 : 2000
<i>Bacterium pyocyaneum</i>	unwirksam
<i>Streptococcus faecalis A</i>	1 : 200000
<i>Bacterium subtilis</i>	1 : 3000000
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 : 20000

Über günstige klinische Erfahrungen mit Pikromycin bei der Behandlung von 170 Patienten mit bakteriellen Hautinfektionen hat kürzlich O. Suhren berichtet⁸⁾.

Für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Werk Elberfeld der Farbenfabriken Bayer.

Beschreibung der Versuche

Pikromycin: Das Antibioticum wurde nach der früher angegebenen Vorschrift*) im Submersverfahren gewonnen⁹⁾.

$C_{25}H_{43}O_7N$ (469.6) Ber. 1 N·CH₃ 3.2 3 akt. H 0.64 5 CH₃ 15.9 O 23.75
Gef. N·CH₃ 4.0 akt. H 0.59*) CH₃ 16.2 O 24.30

*) In Anisol bei 70°.

Konduktometrische Titration: 1.) 88.8 mg Pikromycin in 50 ccm Methanol gelöst verbr. bis zum Knickpunkt der Titrationskurve 1.52 ccm 0.118 nHCl.

Ber. Mol.-Gew. 469.6 Gef. Mol.-Gew. 502

2.) 41.4 mg Pikromycin wurden in einer Mischung von 40 ccm Aceton und 3.82 ccm 0.1 nNaOH gelöst. Nach Zugabe von 2.59 ccm 0.1 nHCl zeigte die Titrationskurve einen Wendepunkt. 1 Mol Pikromycin verbr. demnach 1.39 l n NaOH.

Dimethylamin aus Pikromycin: In einem Halbmikro-Kjeldahl-Apparat erhitzte man unter Luftdurchleiten eine Lösung von 1 g Pikromycin in 10 ccm n NaOH zum Sieden und fing das übergende Dimethylamin in 0.1 n HCl auf, von der insgesamt 17.8 ccm verbraucht wurden.

Ber. C₂H₇N 9.6 Gef. C₂H₇N 8.0

Den mit Lauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzten Inhalt der Vorlage verdampfte man i. Vak. und gab zu der konz. alkohol. Lösung des Rückstandes gesätt. alkohol. Pikrinsäure-Lösung. Das ausgefallene Pikrat schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol allein und gemischt mit Dimethylaminpikrat bei 158°.

C₂H₇N·C₆H₃O₇N₃ (274.2) Ber. N 20.44 Gef. N 20.23

⁸⁾ Medizin. Klinik 46, 722 [1951].

⁹⁾ Das Pikromycin wurde im Werk Elberfeld der Farbenfabriken Bayer von Hrn. Dr. Bohne dargestellt.

Das aus einem zweiten Versuch erhaltene Dimethylamin wurde in das Pikrolonat und Flavianat verwandelt. Das aus Wasser in gelben Nadeln kristallisierende Pikrolonat schmolz bei 223° und gab mit Dimethylaminpikrolonat keine Schmp.-Erniedrigung. Das aus Methanol in gelben Blättchen abgeschiedene Flavianat schmolz bei 230°.

Säureabbau nach Schmidt⁵⁾: Eine Lösung von 276 mg Pikromycin in 10 ccm 0.4 n HCl wurde 3 Stdn. am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten brachte man die Reaktion der Lösung durch Zusatz von 3.5 ccm n NaOH und 35 ccm Boratpuffer (pH 10) auf pH 10.0 und unterwarf das Reaktionsgemisch nach Vorlage von 2.5 ccm 0.4 n HCl einer 3stdg. Wasserdampfdestillation. Von der vorgelegten Säure wurden 1.11 ccm durch das übergegangene Dimethylamin verbraucht; Ausb. 0.75 Moll. Ein in gleicher Weise durchgeführter Versuch, bei dem mit 0.1 n HCl hydrolysiert wurde, lieferte 0.72 Moll. Dimethylamin. Zur Charakterisierung des abdestillierten Amins wurde der Inhalt der Vorlage angesäuert und zur Trockne verdampft. Den im Exsiccator getrockneten Rückstand extrahierte man zweimal mit absol. Methanol, engte die Lösung i. Vak. auf 2 ccm ein und versetzte mit einer Lösung von 0.3 g Platinchlorid in 2 ccm Methanol. Das ausgefallene Chloroplatinat wurde aus wäbr. Methanol umkristallisiert.

(C₂H₇N)₂PtCl₆ (498.1) Ber. C 9.64 H 2.81 Pt 39.19
Gef. C 10.92, 10.64 H 3.03, 3.17 Pt 38.8, 38.0*

*) Die zweiten Werte gelten für ein unter den gleichen Bedingungen aus Dimethylamin-hydrochlorid gefälltes Chloroplatinat.

Hydroxyl-Bestimmung nach Ogg und Porter⁶⁾: Zur Anwendung kam ein Acetylierungsgemisch aus 1 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Pyridin. 469 mg Pikromycin wurden mit 3 ccm des Gemisches 1 Stde. auf 100° erwärmt. Dann versetzte man mit 10 ccm Wasser, erwärmte 2 Min. auf 100° und titrierte mit 0.315 n NaOH. Verbr. 15.02 ccm; Verbr. von 3 ccm Acetylierungsgemisch (Blindwert) 18.06 ccm.

C₂₅H₄₃O₇N (469.6) Ber. 1 OH 3.60 Gef. OH 3.48, 3.10*, 3.30**)

*) 3 Stdn. acetyliert. **) 6 Stdn. acetyliert.

Kontrollversuche. β-Naphthol: Ber. OH 11.8 Gef. OH 11.6; Phenol: Ber. OH 18.1 Gef. OH 17.9; Pinakon: Ber. OH 14.4 Gef. OH 0.0.

Versuche zur katalytischen Hydrierung des Pikromycins: 1.) Eine Lösung von 200 mg Pikromycin in 50 ccm Eisessig nahm b. Ggw. von 100 mg Platin (aus PtO₂) innerhalb von 60 Stdn. keinen Wasserstoff auf.

2.) Druckhydrierung mit Raney-Nickel: Eine Lösung von 800 mg Pikromycin in 60 ccm Methanol p. a. (E. Merck) wurde nach Zugabe von 1.2 g Raney-Nickel unter Wasserstoff von 95 Atü 30 Stdn. bei 75–78° geschüttelt. Nach Verdampfen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung hinterblieb ein gelblicher Lack (790 mg), aus dem nach Umlösen aus Methanol blaßgelb gefärbte Kristalle (720 mg) vom Schmp. 164° erhalten wurden. Nach nochmaligem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 169°. Mit Pikromycin (Schmp. 169–170°) trat keine Schmp.-Erniedrigung ein. Die spezif. Drehung in Chloroform und antibiotische Wirksamkeit waren die gleichen wie beim Pikromycin.

3.) Druckhydrierung mit Platin: Eine Lösung von 1.13 g Pikromycin in 50 ccm Methanol wurde nach Zugabe von 520 mg Platinoxid 7 Stdn. bei 20° unter Wasserstoff von 155 Atü geschüttelt. Dann ließ man den Wasserstoff durch eine mit 2 n HCl gefüllte Waschflasche ab. Beim Verdampfen der Salzsäure hinterblieb kein Rückstand. Die vom Katalysator befreite, blaßgelbe Reaktionslösung hinterließ beim Verdampfen einen leicht pulverisierbaren Lack, der in kaltem Methanol, Chloroform, Cyclohexan, Tetrahydrofuran und Tetrachlorkohlenstoff gut, in Äther und Benzol mäßig löslich war. Das durch Umlösen aus heißem Benzol erhaltene amorphe Produkt schmolz bei 63–64°.

C₂₅H₄₃O₇N (469.6) Ber. C 63.94 H 9.23 N 2.98 5 CH₃ 15.9 (Pikromycin)
Gef. C 64.20 H 9.00 N 2.37 CH₃ 15.7 (Hydrierungsprodukt)

Um nichtbasische Anteile des Perhydro-Produktes abzutrennen, wurden 86 mg in 40 ccm Äther gelöst und dreimal mit je 5 ccm 2 n HCl durchgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterließ 9 mg eines hellgelben, amorphen Rückstandes. Beim Verdampfen des auf 2 ccm eingeeengten Salzsäureauszuges i. Vak.-Exsic-

cator über Kaliumhydroxyd hinterblieb ein krist., bräunlicher Rückstand, aus dem durch Digerieren mit Petroläther farblose hygroskopische Kristalle vom Schmp. 129–132° erhalten wurden. Aus ihrer wäßr. konz. Lösung fiel nach Zusatz von Pikrinsäure oder Pikrolonsäure auch nach längerem Stehen kein Niederschlag.

Alkaliabbau des Perhydro-pikromycins: 56.4 mg Perhydro-pikromycin wurden in einer Halbmikro-Kjeldahl-Apparatur mit 5 ccm 30-proz. Natronlauge zum Sieden erhitzt. In der Vorlage befanden sich 2 ccm 0.1*n*HCl. Nach einer Destillationsdauer von 45 Min. waren in der Vorlage 1.03 ccm Säure verbraucht. Ausb. an Dimethylamin 0.86 Moll.

Die Salzsäure aus der Vorlage eines zweiten Abbaubersuches verdampfte man, löste das auskristallisierte Hydrochlorid in 2 ccm Methanol und vermischte mit 1 ccm einer 50-proz. methanol. Lösung von Platin(IV)-chlorid. Dabei fiel ein hellgelber Niederschlag aus, der aus 95-proz. Methanol umkristallisiert lange, gelbe Nadeln lieferte.

(C₂H₇N)₂PtCl₆ (498.1) Ber. Pt 39.2 Cl 42.5 Gef. Pt 37.9 Cl 40.4

Ein zum Vergleich in der gleichen Weise mit Pikromycin durchgeführter Abbaubersuch lieferte 0.95 Moll. Dimethylamin, das in das Chlorplatinat übergeführt wurde.

(C₂H₇N)₂PtCl₆ (498.1) Ber. Pt 39.2 Cl 42.5 Gef. Pt 37.9 Cl 41.1

Thermische Zersetzung des Perhydro-pikromycins: 209 mg Perhydro-pikromycin (aus Benzol umgefällt) wurden unter 0.001 Torr in einem einseitig zugeschmolzenen Glasrohr im Metallblock erhitzt. Zwischen 130 und 140° ging, ohne einen Rückstand zu hinterlassen, ein schwach gelblich gefärbtes Öl über. Das nochmals unter den gleichen Bedingungen destillierte Öl wurde aus Chloroform an Aluminiumoxyd II—III adsorbiert, wobei sich eine einheitliche Zone ausbildete. Der Gewichtsverlust bei der thermischen Zersetzung betrug 17.6% des Ausgangsmaterials; $[\alpha]_D^{25}$: + 9.3° (Chloroform).

Gef. C 65.41 H 9.36 N 0.00

Titration von Pikromycin und seinem Hydrierungsprodukt mit Benzopersäure und Acetopersäure: 467 mg Pikromycin wurden ebenso wie 328 mg Hydrierungsprodukt in 25 ccm Chloroform gelöst, das 25.1 mg Benzopersäure im ccm enthielt. Nach 3 und 10 Tagen wurden 10 ccm der Lösung nach Zugabe von Kaliumjodid mit 0.1*n*Na₂S₂O₃ titriert, desgleichen als Blindwert jedesmal 10 ccm der Benzopersäure.

Beim Pikromycin entsprach der Benzopersäureverbrauch nach 3 Tagen 23.8 ccm 0.1*n* Na₂S₂O₃ (3.0 Moll.) und nach 10 Tagen 23.6 ccm 0.1*n*Na₂S₂O₃ (2.9 Moll.), beim Hydrierungsprodukt nach den gleichen Zeiten 23.7 ccm (4.2 Moll.) bzw. 23.2 ccm (4.1 Moll.).

In gleicher Weise wurde die Titration von 620 mg Pikromycin und 243 mg Hydrierungsprodukt mit je 25 ccm einer Acetopersäure-Eisessig-Lösung durchgeführt, die 10.9 mg Persäure im ccm enthielt. Beim Pikromycin entsprach der Acetopersäureverbrauch in 10 ccm des Ansatzes nach 3 Tagen 4.1 ccm 0.1*n*Na₂S₂O₃, nach 14 Tagen 9.6 ccm und nach 25 Tagen (in 5 ccm des Ansatzes) 5.5 ccm 0.1*n*Na₂S₂O₃ oder auf 1 Mol. Pikromycin berechnet 1.1, 1.8, 2.1 Moll. Acetopersäure. Nach den gleichen Zeiten entsprach der Acetopersäureverbrauch des Hydrierungsproduktes 5.7 ccm, 6.3 ccm und 6.5 ccm 0.1*n*Na₂S₂O₃, oder 2.8, 3.0 und 3.2 Moll.

Umsatz des Pikromycins mit Bleitetraacetat: 589 mg Pikromycin wurden in 25 ccm einer Eisessiglösung von Bleitetraacetat (23 mg im ccm) gelöst. Zu verschiedenen Zeiten entnahm man 5 ccm, vermischte sie mit 20 ccm einer Lösung, die im l 20 g Kaliumjodid und 500 g krist. Natriumacetat enthielt, und titrierte das ausgeschiedene Jod mit 0.1*n*Na₂S₂O₃. Verbrauch an Tetraacetat nach 4 Tagen 0.6 Moll., nach 12 Tagen 0.8 Moll. und nach 36 Tagen 0.9 Moll. Bleitetraacetat. Parallel mit jeder Messung wurde in einer Blindprobe der Wirkungsgrad der Bleitetraacetat-Lösung kontrolliert.

Thermische Zersetzung des Pikromycins: 185 mg bei 60° i. Hochvak. getrocknetes Pikromycin wurden in einem einseitig zugeschmolzenen Rohr im Metallblock unter 0.002 Torr erhitzt. Bei 180° begann die Destillation eines gelben Öles (130 mg), das bei 190° dunkelbraun wurde und verharzte. 9.7 mg hinterblieben als schwarzer Rückstand. Der Gewichtsverlust betrug 24.2 mg. Das ölige Destillat war stickstoff-frei und gab mit

Phenylhydrazin in methanol. Lösung keine Fällung. Bei der chromatographischen Adsorption an Aluminiumoxyd III aus Chloroform bildete sich eine, auch im UV-Licht einheitlich aussehende braune Zone. Die Eisenchlorid-Reaktion war negativ. Permanganat wurde in sodaalkalischer Lösung entfärbt. Die Eisessiglösung nahm nur wenig Brom auf.

Energischer Alkaliabbau des Pikromycins: Eine Suspension von 3 g Pikromycin in 300 ccm 0.2*n*NaOH wurde mehrere Stdn. am Sieden gehalten, wobei das abdestillierende Wasser ersetzt wurde. Das Pikromycin ging dabei in ein zähes Öl über, das zum größten Teil mit Wasserdampf überdestillierte. Der Ätherauszug des Destillates wurde über Natriumsulfat getrocknet und hinterließ beim Verdampfen ein angenehm riechendes, gelbes Öl, dessen Ausbeute 30–40% der eingesetzten Pikromycinmenge betrug. Es ließ sich unter 4 Torr zwischen 140 und 153° ohne nennenswerten Rückstand destillieren. Das Destillat war in organ. Solvenzien gut löslich.

$C_{17}H_{24}O_2$ (260.4) Ber. C 78.42 H 9.29 1 akt.H 0.39 Gef. C 78.13 H 9.58 akt.H 0.05*

*) In Anisol bei 70°.

Hydrierung des Abbauproduktes: 1.) Eine Lösung von 43.9 mg Abbauprodukt in 10 ccm Methanol nahm beim Schütteln mit 50 mg Palladium-Bariumsulfat-Katalysator keinen Wasserstoff auf. 2.) Eine Lösung von 37 mg Abbauprodukt in 10 ccm Methanol nahm beim Schütteln mit 50 mg Platin (aus PtO_2) im Verlauf von 3 Stdn. insgesamt 2.65 ccm Wasserstoff (0°/760 Torr) entsprechend 0.83 Moll. auf.

Abbau des Pikromycins mit konz. Schwefelsäure: 500 mg Pikromycin wurden in 7 ccm konz. Schwefelsäure eingerührt. Als nach 2 Stdn. die rote Lösung unter Eiskühlung mit 10 ccm 2*n*H₂SO₄ und darauf mit 20 ccm Wasser vermischt wurde, fiel ein gallertartiger, farbloser Niederschlag aus, dessen Ausbeute nach Waschen mit Wasser und Trocknen i. Vak. 45–50% der eingesetzten Pikromycinmenge betrug. Zur Reinigung versetzte man die Methanol-Lösung des Abbauproduktes mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und ließ eindunsten. Dabei schieden sich kleine Drusen ab, die zum Teil kristallin waren. Beim Erhitzen über den bei 137–138° liegenden Schmelzbereich trat unter Kohlendioxid-Entwicklung Zersetzung ein.

Das Abbauprodukt ist in Wasser, Äther, Benzol, Cyclohexan und verd. Säure wenig, in Alkohol, Chloroform, Aceton, Eisessig und Essigester gut löslich. Die wäbr. Lösung schäumte beim Schütteln. Eine 1-proz. Chloroform-Lösung zeigte keine optische Aktivität.

Reinigung des Spaltstückes durch Hochvak.-Sublimation war nicht möglich, weil Zersetzung eintrat, bei der zwischen 120 und 140° ein gelbes, terpenähnlich riechendes Öl abdestillierte.

Das Abbauprodukt ist stickstoff-frei (gef. C 70.71 H 8.44). Titration mit 0.1*n*NaOH gegen Phenolphthalein ergab ein Äquiv.-Gew. 450. Dinitrophenylhydrazin gab in alkohol. Lösung keine Reaktion.

74. Otto Kruber und Rudolf Oberkobusch: Über neue Bestandteile des Steinkohlenteer-Pechs

[Aus dem wissenschaftl. Laboratorium der Gesellschaft für Teerverwertung m.b.H., Duisburg-Meiderich]

(Eingegangen am 28. Januar 1952)

Aus der um 470° siedenden Pechfraktion des Steinkohlenteers wurden zwei neue Verbindungen abgeschieden und als 3.4-Benzofluoranthen und 1-Oxo-1.2-dihydro-2-aza-pyren gekennzeichnet.

Aus den Destillaten des Steinkohlenteers kann man keine Schlüsse auf die Zusammensetzung des Rückstandes der Teerdestillation ziehen. Das Pech ist bekanntlich frei von Phenolen und seitenkettenträgenden Verbindungen und