

Wenn man die alkoholische Lösung mehrere Wochen stehenläßt, so färbt sie sich grün (zusätzliches λ_{\max} 600 $m\mu$). Dasselbe wird auch beobachtet bei Durchführung der Kondensation in Alkohol.

1-Phenyl-3-[3.5-dimethyl-4-cyan-pyrryl-(2)]-trimethin-perchlorat (II, $n=1$, $R=H$, R' , $R''=CH_3$, $R'''=CN$): Darstellung wie oben aus 0.5 g 2.4-Dimethyl-3-cyan-pyrrol und 0.7 g Zimtaldehyd unter Zusatz von 1 g Überchlorsäure. Man erhält braune Prismen vom Schmp. (aus Eisessig) 199° (Zers.), die sich in Äthanol mit gelber Farbe lösen (λ_{\max} verwaschen, 450 $m\mu$).



Führt man die Kondensation in Alkohol durch, so entsteht eine rotstichig blaue Farbe (zusätzlich: λ_{\max} I 600 $m\mu$, λ_{\max} II 700 $m\mu$).

1-Phenyl-3-[2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrryl-(3)]-trimethin-perchlorat (II, $n=1$, $R=H$, R' , $R''=CH_3$, $R'''=CO_2C_6H_5$): Darstellung wie oben aus 0.8 g 2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol und 0.7 g Zimtaldehyd unter Zusatz von 1 g Überchlorsäure. Man erhält violette Prismen vom Schmp. (aus Eisessig) 200° (Zers.), deren Lösung in Äthanol gelb gefärbt ist.



Kondensiert man jedoch in Alkohol, so färbt sich die Reaktionsflüssigkeit rot-blau-stichig (λ_{\max} 560 $m\mu$).

162. Alex Heusner: Zur Konstitution des Meteloidins

[Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Fa. C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim a. Rh.]

(Eingegangen am 5. Mai 1954)

Auf chemischem Wege wurde nachgewiesen, daß im Alkaloid Meteloidin, dem Tiglinsäureester des 3.6.7-Trioxo-tropans, der Säurerest am Kohlenstoffatom 3 des Alkamins haftet.

Für das von F. C. Pyman und W. C. Reynolds¹⁾ in den Blättern von *Datura meteloides* aufgefundene Meteloidin konnte H. King²⁾ die Konstitution eines Trioxytropan-tiglinsäureesters wahrscheinlich machen. Aus seinen vergeblichen Versuchen, das Alkaloid in optische Antipoden zu spalten, hatte King ferner auf einen symmetrischen Bau geschlossen, der z. B. nur dann vorliegen kann, wenn an C-6 und C-7 zwei *cis*-ständige Oxygruppen stehen, und wenn eine isolierte Oxygruppe an C-3 den Säurerest trägt (I). Die Total-synthese der Spaltbase des Meteloidins, des Teloidins (IV), durch C. Schöpf und W. Arnold³⁾ aus Mesoweinsäure-dialdehyd, Acetondicarbonsäure und Methylamin erbrachte eine Bestätigung der ersten Annahme Kings: Die 3 Oxygruppen sitzen an den Kohlenstoffatomen 3, 6 und 7, und die benachbarten Hydroxyle an C-6 und C-7 sind in der Tat *cis*-ständig.

Die zweite Annahme, daß nämlich der Tiglinsäurerest an C-3 haftet, war zwar in Analogie zur Konstitution der übrigen Solanaceen-Alkaloide sehr wahrscheinlich, jedoch fehlte bisher ein exakter Beweis. Da ein negativer Befund, wie er in den vergeblichen Racematspaltungsversuchen vorliegt, nicht aus-

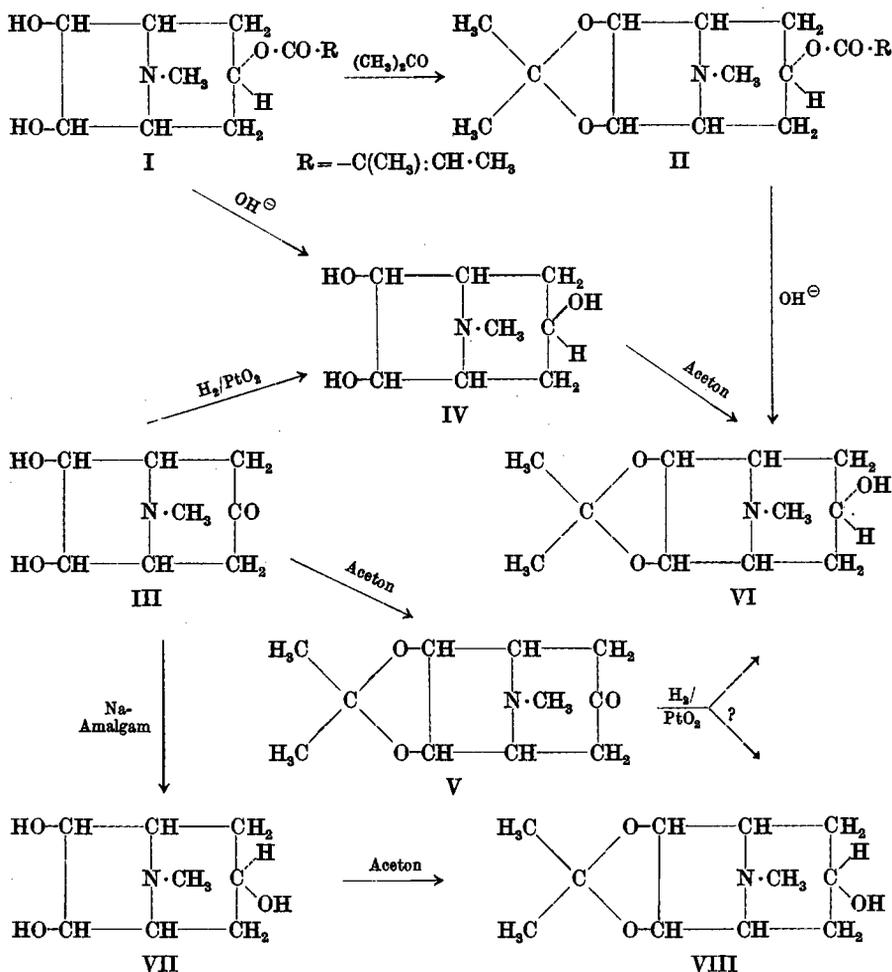
¹⁾ J. chem. Soc. [London] 93, 2077 [1908].

²⁾ Ebenda 115, 487 [1919].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1947]; vergl. auch J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. 74, 3825 [1952].

reichend erscheint, haben wir nach einem zwingenden chemischen Beweis gesucht und einen solchen in den nachfolgend beschriebenen Reaktionen gefunden.

Wird Meteloidin (I) mit Aceton und Salzsäure behandelt, so bildet es in 95-proz. Ausbeute sein prächtig kristallisierendes Acetonid (II) vom



Schmp. 110–114°. Bei alkalischer Verseifung entsteht daraus die Acetonverbindung des Teloidins (VI) vom Schmp. 129–132°, die auch auf folgendem Wege zugänglich ist: Teloidinon (III), dargestellt nach dem Verfahren von Schöpf und Arnold⁸⁾, reagiert ebenfalls glatt mit Aceton; das Acetonid des Teloidinons (V) kann als solches (Schmp. 87–90°) oder in Form seines Hydrochlorides vom Schmp. 237–239° isoliert werden. Katalytische Hydrierung der freien Base V führt zu einem offensichtlichen Gemisch der Acetonverbindungen von Teloidin (VI) und Pseudoteloidin (VIII), aus dem sich

Teloidin-acetonid (VI) in reiner Form isolieren läßt. Der umgekehrte Weg, zuerst Reduktion des Teloidinons (III) zu Teloidin (IV), bzw. dessen Gewinnung durch Verseifung von Meteloidin (I), und dann Umsetzung mit Aceton, führte gleichfalls zum Ziel.

Im Versuchsteil wird noch die Darstellung von Pseudoteloidin-acetonid (VIII), Schmp. 122°, durch Reaktion von Pseudoteloidin (VII) mit Aceton beschrieben.

Aus dem Formelschema ist ersichtlich, daß alle diese Umsetzungen nur dann möglich sind, wenn im Molekül des Meteloidins (I) die benachbarten Oxygruppen an C-6 und C-7 frei sind. Damit ist die Annahme Kings, daß im Meteloidin die 3-Oxygruppe mit Tiglinsäure verestert sei, auf chemischem Wege endgültig bewiesen.

Nach Abschluß dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer Veröffentlichung von J. C. Sheehan und E. R. Bissell⁴⁾, in der die Totalsynthese von Dihydro-meteloidin (I, R = -CH(CH₃)·CH₂·CH₃) beschrieben wird. Diese Versuche stellen gleichfalls einen Beweis für die symmetrische Meteloidin-formel dar, da das Produkt der Totalsynthese (Schmp. 96–97°) offenbar mit dem von uns vor einiger Zeit in anderem Zusammenhang durch Hydrierung von Meteloidin gewonnenen⁵⁾ Dihydrometeloidin (Teloidin-(3)-*d.l.*- α -methyl-buttersäureester) vom Schmp. 100–102° identisch ist. Die amerikanischen Autoren beschreiben ferner die Darstellung der Verbindungen V, VI und VII auf z.Tl. anderen Wegen; die Übereinstimmung der Daten mit denen der vorstehenden Mitteilung ist befriedigend.

Herrn Professor K. Zeile habe ich für sein Interesse an den vorliegenden Untersuchungen zu danken. Herrn Dr. J. Maier, Produktionsabteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, danke ich für die Überlassung von Meteloidin, Herrn G. Donel, Herrn L. Klug und Frl. E. Moissl für technische Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

Hydrochlorid des Teloidinon-acetonids (V): 750 mg feingepulvertes Teloidinon (III)³⁾ wurden mit 50 ccm Aceton und 2 ccm konz. Salzsäure 24 Stdn. geschüttelt, wobei sich das Pulver in eine feinkristalline Suspension umwandelte. Das rohe Hydrochlorid des Teloidinon-acetonids, 600 mg (55% d. Th.) vom Schmp. 232° (Zers.), wurde mehrfach aus absol. Alkohol umkristallisiert und bildete dann farblose Nadeln vom Schmp. 237–239° (Zers.).

C₁₁H₁₇O₃N·HCl (247.7) Ber. C 53.33 H 7.32 N 5.66 Cl 14.31

Gef. C 53.41 H 7.27 N 5.73 Cl 14.30

Zur Abspaltung des Acetonrestes wurde das Hydrochlorid 10 Min. lang mit feuchtem Essigester gekocht, wobei das bekannte³⁾ Hydrochlorid des Teloidinons in langen Nadeln auskristallisierte.

Teloidinon-acetonid (V): Die Darstellung von Teloidinon-acetonid aus seinem Hydrochlorid geschah in der Weise, daß man in eine Suspension des Salzes in Aceton 15 Min. lang Ammoniak-Gas einleitete. Nach dem Absaugen des Ammoniumchlorids wurde das Filtrat i. Vak. zur Trockne gebracht; der Rückstand erstarrte zu langen weißen Nadeln. 5 g rohes Hydrochlorid ergaben auf diese Weise 4 g Teloidinonacetonid vom Schmp. 78°.

⁴⁾ J. org. Chemistry 19, 270 [1954].

⁵⁾ A. Heusner, Versuche zur Stereochemie des Meteloidins. Manuskript in Vorbereitung.

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von A. Bernhardt, MPI für Kohlenforschung, Mülheim (Ruhr), W. Lüttgens, Org.-Chem. Institut d. Universität Mainz und Dr. F. Pascher, Bonn.

Einfacher ist die Gewinnung des freien Acetonids, wenn auf eine Isolierung des Hydrochlorids verzichtet wird: 2 g Teloidinon (III) wurden mit 200 ccm Aceton und 10 ccm konz. Salzsäure 8 Stdn. geschüttelt, worauf in die nunmehr klare Lösung 15 Min. lang Ammoniak-Gas eingeleitet wurde. Die vom ausgefallenen Ammoniumchlorid befreite Lösung lieferte nach dem Eindampfen 1.6 g (85% d.Th.) Teloidinon-acetonid vom Schmp. 67–75°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzin (70–90°) wurde es in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 87–90° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe i. Hochvak. bei +50° sublimiert.

$C_{11}H_{17}O_3N$ (211.3) Ber. C 62.54 H 8.11 N 6.63 Gef. C 62.08 H 7.86 N 6.93

Meteloidin-acetonid (II): Zu einer Lösung von 6 g Meteloidin in 400 ccm Aceton wurden 15 ccm konz. Salzsäure gegeben; anschließend wurde die Mischung 5 Min. geschüttelt. Nach dieser Zeit war das zunächst ausgefallene Hydrochlorid des Meteloidins in Lösung gegangen. Die klare Lösung wurde noch 2 Stdn. bei Zimmer-temperatur aufbewahrt, dann wurde 15 Min. lang Ammoniak-Gas eingeleitet. Die Acetonlösung wurde nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Ammoniumchlorids i. Vak. eingedampft; der kristallisierte Rückstand wurde durch Aufstreichen auf Ton von Spuren anhaftenden Öls befreit und schmolz dann bei 105–107°; Ausb. 6.6 g (95% d.Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzin (70–90°) bildete das Acetonid farblose, z.Tl. sechseckige Blöcke vom Schmp. 110–114°.

$C_{16}H_{25}O_4N$ (295.4) Ber. C 65.06 H 8.53 N 4.72 Gef. C 65.00 H 8.80 N 4.92

Teloidin-acetonid (VI)

a) Aus Meteloidin-acetonid (II): 500 mg Meteloidin-acetonid wurden mit 5 ccm 0.5 n methanol. Kallilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifungslösung wurde in 30 ccm gesättigte wäßr. Pottaschelösung gegossen und nach dem Filtrieren 2 Tage lang kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieben 250 mg (69% d.Th.) Teloidin-acetonid vom Schmp. 98 bis 105°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzin 70–90° wurden breite, farblose Nadeln vom Schmp. 129–132° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz i. Hochvak. bei +80° sublimiert.

$C_{11}H_{19}O_3N$ (213.3) Ber. C 61.94 H 8.98 N 6.57 Gef. C 61.84 H 8.73 N 6.47

b) Aus Teloidin (IV): 400 mg feingepulvertes Teloidin³⁾ wurden in 50 ccm trockenem Aceton suspendiert und nach Zusatz von 2 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Das rohe Hydrochlorid des Teloidin-acetonids (260 mg), der Analyse nach mit einem Gehalt von 4 Moll. Kristallwasser, schmolz bei 69°. Beim Weitererhitzen setzte bei 120° eine starke Gasentwicklung ein, nach deren Beendigung die Schmelze wieder erstarrte. Erneuter Schmp. 213–218° (Sintern ab 207°, geringe Braunfärbung).

$C_{11}H_{19}O_3N \cdot HCl + 4H_2O$ (321.8) Ber. C 41.05 H 8.77 N 4.35 Cl 11.02
Gef. C 41.33 H 8.61 N 4.55 Cl 11.67

Zur Gewinnung von freiem Teloidin-acetonid wurde wie bei der Gewinnung von Teloidinon-acetonid verfahren: Suspension des rohen oder durch Erhitzen vom Kristallwasser befreiten Hydrochlorids in Aceton, Einleiten von Ammoniak-Gas und Eindampfen der vom Ammoniumchlorid befreiten Lösung. Nach Sublimation i. Hochvak. und Umkristallisieren aus Benzin (70–90°) schmolz das Teloidinacetonid bei 127–130°; keine Schmelzpunktserniedrigung mit den nach a) und c) erhaltenen Produkten.

c) Aus Teloidinon-acetonid (V): Zu 500 mg vorhydriertem Platinoxid in 25 ccm absol. Äthanol wurde eine Lösung von 3.5 g Teloidinon-acetonid in 75 ccm absol. Äthanol gegeben und die Mischung bei Atmosphärendruck hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme war nach 1 Stde. beendet, die alkohol. Lösung wurde nach dem Abtrennen des Katalysators i. Vak. eingedampft, wobei 3.5 g Kristalle vom unscharfen Schmp. 80–124° zurückblieben. Die Substanz wurde aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert. Die zunächst ausfallenden 200 mg wurden durch Sublimation i. Hochvak. bei 80° und durch Umkristallisieren aus Kohlenstofftetrachlorid/Benzin (70–90°) gereinigt. Das Teloidin-acetonid bildete dann farblose Nadeln vom Schmp. 127–130°, die mit den nach a) und b) erhaltenen Produkten keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben.

Pseudoteloidin-acetonid (VIII): 200 mg Pseudoteloidin (VII)³⁾ wurden mit 20 ccm Aceton und 1 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. geschüttelt. Die klare Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt, anschließend wurde 15 Min. lang Ammoniak-Gas eingeleitet, vom Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein von Kristallen durchsetztes Öl, wurde mit siedendem Benzin (70–90°) behandelt, wobei die schmierigen Anteile zurückblieben. Aus der Benzinslösung kristallisierten nach dem Erkalten 130 mg (48.5% d.Th.) Pseudoteloidin-acetonid in Form farbloser Nadeln vom konstanten Schmp. 122° aus.

C₁₁H₁₉O₃N (213.3) Ber. C 61.94 H 8.98 N 6.57 Gef. C 61.86 H 9.18 N 6.39

Teloidin-3-*d.l.*- α -methyl-buttersäureester (I, R = -CH(CH₃)·CH₂·CH₃): Eine Lösung von 500 mg Meteloidin in 30 ccm absol. Äthanol wurde mit 50 mg Platinoxid, das in 20 ccm absol. Äthanol vorhydriert war, mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck geschüttelt. Die Hydrierung war nach 1/2 Stde. beendet, worauf die vom Katalysator befreite Lösung i. Vak. eingedampft wurde. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte nach Zugabe von einigen Tropfen Benzol sofort durch; die Ausbeute war fast quantitativ. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzin (70–90°) wurde Teloidin-3-*d.l.*- α -methyl-buttersäureester in farblosen Nadeln vom Schmp. 100–102° erhalten.

C₁₃H₂₃O₄N (257.3) Ber. C 60.67 H 9.01 N 5.44 Gef. C 60.89 H 8.57 N 5.73

163. Hans Brockmann und Heinz Gröne: Darstellung und Charakterisierung reiner Actinomycine, XII. Mitteil. über Actinomycine*); Antibiotica aus Actinomyceten XXIII. Mitteil.**)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 12. Mai 1954)

Die präparative Trennung von Actinomycinen durch fraktionierte Gegenstromverteilung wurde verbessert und ein Verfahren zur papierchromatographischen Trennung von Actinomycinen entwickelt. Durch Anwendung beider Verfahren auf die aus einundzwanzig *Streptomyces*-Stämmen isolierten Actinomycin-Präparate ließ sich die Existenz von dreizehn verschiedenen Actinomycinen nachweisen, von denen sieben kristallisiert erhalten und näher charakterisiert wurden. Alle bisher untersuchten *Streptomyces*-Stämme bilden Actinomycin-Gemische, die ihrer Zusammensetzung nach in drei Gruppen eingeteilt werden können. In diese Gruppen lassen sich auch Actinomycin A und B einordnen.

Das in unserem Institut aus *Streptomyces chrysomallus*¹⁾ isolierte Actinomycin C²⁾, das sich beim Umkristallisieren und bei der Adsorptionschromatographie wie eine einheitliche Substanz verhält, hat sich durch fraktionierte Gegenstromverteilung in Actinomycin C₁, C₂ und C₃ zerlegen lassen³⁾. Dadurch war zum ersten Male nachgewiesen, daß bei den Actinomycinen die

* XI. Mitteil.: H. Brockmann u. K. Vohwinkel, *Naturwissenschaften* **41**, 257 [1954].

** XXII. Mitteil.: H. Brockmann u. K. Vohwinkel, *Naturwissenschaften* **41**, 257 [1954].
1) W. Lindenbein, *Arch. Mikrobiol.* **17**, 361 [1952].

2) H. Brockmann u. N. Grubhofer, *Naturwissenschaften* **36**, 376 [1949]; **37**, 494 [1950]; H. Brockmann, N. Grubhofer, W. Kass u. H. Kalbe, *Chem. Ber.* **84**, 260 [1951].

3) H. Brockmann u. N. Pfennig, *Naturwissenschaften* **39**, 429 [1952]; Hoppe-Seyler's *Z. physiol. Chem.* **292**, 77 [1953]; N. Pfennig, *Arch. Mikrobiol.* **18**, 327 [1953].