

HANS BROCKMANN und RUDOLF OSTER

Antibiotica aus Actinomyceten, XXXVIII<sup>1)</sup>

ZUR KONSTITUTION DES PIKROMYCINS UND KROMYCINS  
(PIKROMYCIN, VI)<sup>2,3)</sup>

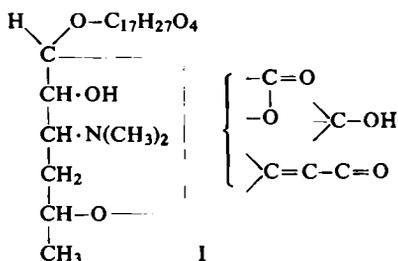
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 29. Januar 1957)

Das bei milder Alkalihydrolyse des Pikromycins entstehende Kromycin lieferte beim oxydativen Abbau *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure, Pentan-dion-(2.3) und Propionaldehyd. Aus dem Säurehydrolysat des Pikromycins wurde ein neues Abbauprodukt isoliert. — Auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse lassen sich für Kromycin und Pikromycin Konstitutionsformeln aufstellen, die diskutiert werden.

Pikromycin<sup>4)</sup> ist der am längsten bekannte und neben Methymycin<sup>5)</sup> einfachste Vertreter einer neuen Klasse von Naturstoffen, für die kürzlich der Name „Makrolide“ vorgeschlagen worden ist<sup>6)</sup>. Frühere und in dieser Mitteilung erörterte Ergebnisse unseres Arbeitskreises zusammen mit kürzlich von anderer Seite<sup>5,7)</sup> veröffentlichten Befunden ermöglichen es, wie im folgenden gezeigt, für Pikromycin eine Konstitutionsformel aufzustellen, in der nur noch die Stellung des Pikrocinrestes streng zu beweisen ist.

Aus Pikromycin wird bereits unter sehr milden Hydrolysebedingungen ( $p_H$  6.5 bis 8.4, bei 60°) die in ihrer Konstitution aufgeklärte<sup>8)</sup> 3-Dimethylamino-desoxy-methyl-



pentose *Pikrocin* abgespalten, die über ihr C-Atom 1 acetalartig mit dem Rest der Pikromycinmolekel verbunden ist. Für das Pikromycin  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}$  ergab sich daraus die Teilformel I, nach der als zweites Spaltstück eine Verbindung  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5$  zu erwarten war. Isoliert wurde in Ausbeuten bis zu 55% d. Th. eine optisch aktive,

1) XXXVII. Mitteil.: H. BROCKMANN und H. GEEREN, Liebigs Ann.Chem. **603**, 216 [1957].

2) V. Mitteil.: H. BROCKMANN und R. OSTER, Naturwissenschaften **42**, 155 [1955].

3) Vorgetragen auf dem Symposium über Chemie der Naturstoffe in Göttingen am 25.1. 1957.

4) H. BROCKMANN und W. HENKEL, Naturwissenschaften **37**, 138 [1950]; Chem. Ber. **84**, 284 [1951].

5) C. DJERASSI und J. A. ZDERIC, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2907, 6390 [1956].

6) R. B. WOODWARD, Angew. Chem. **69**, 50 [1957].

7) R. ANLIKER, D. DVORNIK, K. GUBLER, H. HEUSSER und V. PRELOG, Helv. chim. Acta **39**, 1785 [1956].

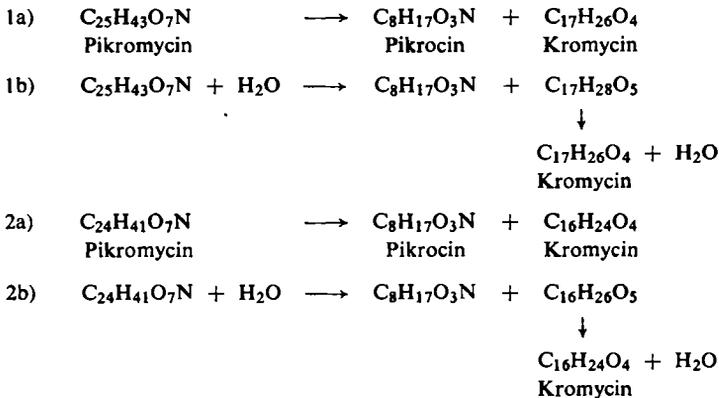
8) H. BROCKMANN, H. B. KÖNIG und R. OSTER, Chem. Ber. **87**, 856 [1954].

krystallisierte, *Kromycin* genannte Verbindung<sup>9)</sup> vom Schmp. 170–171°, deren Analysenzahlen annähernd auf die Summenformel  $C_{17}H_{26}O_4$  paßten.

Danach könnte *Kromycin* durch Wasserabspaltung aus dem zu erwartenden Spaltstück  $C_{17}H_{28}O_5$  entstehen und müßte infolgedessen eine Doppelbindung mehr enthalten als *Pikromycin*. Tatsächlich nahm *Kromycin* bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol. Wasserstoff mehr auf als *Pikromycin*<sup>9)</sup>.

Wenn wir uns dennoch nicht gleich für die  $C_{17}$ -Formel entschieden, so deshalb, weil die C, H und O-Werte des *Kromycins* besser auf  $C_{16}H_{24}O_4$  paßten. Wenn diese Formel richtig ist und für *Pikromycin*  $C_{25}H_{43}O_7N$  gilt, müßte bei der sehr leicht eintretenden Abspaltung des *Pikrocins* der übrige Teil der *Pikromycinmolekel* beim Übergang in *Kromycin* den Rest  $CH_4O$  (oder, falls dem *Kromycin* die Formel  $C_{16}H_{26}O_4$  zukäme, den Rest  $CH_2O$ ) in Form irgendeines Abbauproduktes verlieren. Diese Möglichkeit ließ sich dadurch ausschließen, daß es uns trotz vieler Mühe nicht gelungen ist, neben *Kromycin* und *Pikrocine* ein Abbauprodukt mit einem C-Atom nachzuweisen.

Bei milder Hydrolyse wird somit nur die Bindung zwischen *Pikrocine* und dem restlichen Teil der *Pikromycinmolekel* gelöst, wobei zunächst unentschieden bleibt, ob sich anschließend an die anionische Ablösung des *Pikrocins* sofort die Doppelbindung und damit *Kromycin* bildet (Gl. 1a bzw. 2a), oder zuerst eine Hydroxyverbindung entsteht, aus der dann unter Wasserabspaltung *Kromycin* hervorgeht, oder aber beide Reaktionen nebeneinander ablaufen.



Auf Grund der Analysenergebnisse standen für die Spaltung des *Pikromycins* in *Kromycin* und *Pikrocine* zwei Bilanzen zur Diskussion. Der ersten (1a und 1b) liegt die mit den Analysenzahlen gut übereinstimmende *Pikromycinformel*  $C_{25}H_{43}O_7N$ <sup>4)</sup> zugrunde, und für *Kromycin* wird die auf die Analysenzahlen unbefriedigend passende Formel  $C_{17}H_{26}O_4$  angenommen. Bilanz 2 dagegen schreibt – das größere Gewicht den Analysenzahlen des *Kromycins* beilegend – diesem die Formel  $C_{16}H_{24}O_4$  zu und nimmt an, daß dem *Pikromycin* die auf die Analysenzahlen schlechter passende Formel  $C_{24}H_{41}O_7N$  zukommt. Da das eine nicht wahrscheinlicher war als das andere,

<sup>9)</sup> H. BROCKMANN und R. STRUFE, Chem. Ber. 86, 876 [1953].

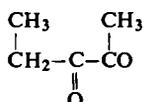
mußte die Entscheidung zwischen 1 und 2 zurückgestellt werden, bis genaueres über die Konstitution des Kromycins bekannt war.

Durch frühere Arbeiten unseres Institutes<sup>9)</sup> war gesichert, daß Kromycin eine Lacton-, eine Carbonyl-, eine tertiäre Hydroxygruppe sowie zwei C-Doppelbindungen enthält, von denen die eine laut IR- und UV-Spektrum einer Carbonylgruppe benachbart ist. Da die Ausbeute an flüchtiger Säure (Essigsäure und Propionsäure<sup>9)</sup>) bei der KUHN-ROTH-Oxydation, auf die beiden zur Diskussion stehenden Kromycinformeln bezogen, 4 bzw. 4.2 Moll. betrug, waren für die C<sub>16</sub>-Formel vier, wahrscheinlicher aber fünf, und für die C<sub>17</sub>-Formel mit Sicherheit fünf C-Methylgruppen anzunehmen.

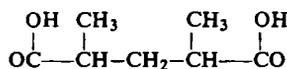
Genaueren Einblick in die Konstitution des Kromycins gab, wie bereits kurz mitgeteilt<sup>2)</sup>, der oxydative Abbau. Dabei erhielten wir, als in Aceton mit Zinkpermanganat bis zum Verbrauch von 11 Moll. O<sub>2</sub>/2 oxydiert wurde, in 20-proz. Ausbeute eine kristallisierte Dicarbonsäure C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> vom Schmp. 129°, die durch Misch-Schmp. sowie durch Vergleich ihres IR-Spektrums mit dem einer authentischen Probe als *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure (IV) identifiziert wurde.



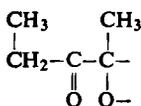
II



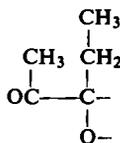
III



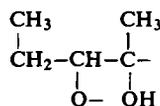
IV



V



VI



VII

Ein weiteres Spaltprodukt lieferte der Ozonabbau des Kromycins in Gestalt von *Pentan-dion-(2.3)* (III), das als kristallisiertes 2.4-Dinitro-phenylhydrazon isoliert und durch Misch-Schmp. sowie Vergleich seines IR-Spektrums mit dem einer authentischen Probe charakterisiert wurde. Auch aus Kromycinol<sup>9)</sup>, dem LiAlH<sub>4</sub>-Reduktionsprodukt des Kromycins, erhielten wir beim Ozonabbau *Pentan-dion-(2.3)*.

Zu erwähnen ist, daß sich zur Ring-Papierchromatographie der 2.4-Dinitro-phenylhydrazone niedrigmolekularer Aldehyde und Ketone das System Formamid-Petroläther mit Formamid als stationärer Phase gut bewährte.

Wichtig für die Aufklärung des *Pentan-dion-(2.3)* liefernden Molekelteils waren unsere Beobachtungen, daß: 1. aus Pikromycin und Kromycin beim Erwärmen mit wäßrigem Alkali *Propionaldehyd* (II) abgespalten wird und 2. das gegen Perjodsäure beständige Kromycin nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid durch Perjodsäure unter Bildung von *Propionaldehyd* abgebaut wird. Da der *Propionaldehyd* zweifellos dem Teil der Kromycinmolekel entstammt, der beim Ozonabbau *Pentan-dion-(2.3)* (III) liefert, ließen sich über diesen Teil auf Grund der *Propionaldehyd*-Bildung folgende Aussagen machen: 1. Die beiden Kohlenstoffatome, die den Car-

bonylsauerstoff des Pentan-dions-(2.3) tragen, müssen bereits im Kromycin mit Sauerstoff verbunden sein. 2. Keines dieser beiden Sauerstoffatome kann im Kromycin in einer Carbonylgruppe vorliegen wie z. B. in V oder VI. Denn dann könnte die Carbonylgruppe nicht, wie es durch das UV- und IR-Spektrum angezeigt wird, mit einer Kohlenstoff-Doppelbindung konjugiert sein.

Somit blieb nur die Annahme übrig, daß die beiden Sauerstoffatome im Kromycin einfach gebunden sind. Dann aber muß das eine von ihnen in der tertiären Hydroxygruppe des Kromycins, das zweite in veresterter Form in der Lactongruppe stehen, denn die beiden anderen Sauerstoffatome des Kromycins gehören zur Keto- bzw. Lacton-carbonylgruppe. Der Pentan-dion-(2.3) und Propionaldehyd liefernde Teil der Kromycinmolekel hat demnach die Konstitution VII.

Zu klären war nun, wie an die Gruppierung VII der Molekel-Teil angeschlossen ist, der beim Permanganatabbau zu *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure (IV) wird. Direkte Verknüpfung mit einer Carbonylgruppe (die beim Permanganat-Abbau eine Carboxygruppe der Dimethyl-glutarsäure bildet) kam nicht die Frage, denn dann wäre die Carbonylgruppe der tertiären Hydroxygruppe benachbart und Kromycin müßte Perjodsäure verbrauchen. Möglich dagegen schien uns die in Formel VIII angenommene Verknüpfung des *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure liefernden Teiles mit der Gruppierung VII über eine Methingruppe (C-9).

Schließt man dann die Carbonyl- und Lactongruppe zusammen mit dem letzten an einer  $C_{16}$ -Formel noch fehlenden Kohlenstoffatom über eine Doppelbindung an den Dimethylglutarsäure liefernden Gerüstteil an, so kommt man zu der in einer kurzen Mitteilung<sup>2)</sup> angegebenen vorläufigen Formel VIII mit vier C-Methylgruppen. Um sie der zweiten zur Diskussion stehenden Kromycin-Summenformel  $C_{17}H_{26}O_4$  mit fünf C-Methylgruppen anzupassen, war in VIII noch eine Methylgruppe unterzubringen, für die als Träger nur C-3 oder C-9 in Frage kamen. Da man in Analogie zum Erythromycin<sup>10)</sup> eine möglichst weitgehende  $\alpha,\gamma$ -Gruppierung der C-Methylgruppen erwarten durfte, war die Stellung an C-3 wahrscheinlicher, und VIIIa somit als vorläufiger Ausdruck für ein Kromycin der Summenformel  $C_{17}H_{26}O_4$  anzusehen.

Für Pikromycin ergab sich daraus eine vorläufige Formulierung, bei welcher der Pikrocinnrest an C-3 (IX) steht. Sie erklärte die leichte Wasserabspaltung bei der Kromycinbildung dadurch, daß die entstehende Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe tritt. Eine Prüfung, wieweit die spektroskopischen Befunde mit den Formeln VIII, VIIIa und IX vereinbar sind, ergab, wie hier nicht näher erläutert werden soll, zwar gewisse Diskrepanzen, aber doch, wie uns schien, keine entscheidenden Einwände.

Durch die provisorischen Kromycinformeln VIII bzw. VIIIa waren der weiteren Arbeit zwei Aufgaben gestellt: 1. nachzuweisen, ob im Kromycin eine fünfte C-Methylgruppe vorhanden und diese im Sinne der Formel VIIIa  $\beta$ -ständig zur nächsten C-Methylgruppe ist, und 2. zu entscheiden, ob die Ketogruppe der Lactongruppe benachbart oder in anderer Weise in das Kohlenstoffgerüst eingegliedert ist.

<sup>10)</sup> M. V. SIGAL jr., P. F. WILEY, K. GERZON, E. H. FLYNN, U. C. QUARCK und O. WEAVER, J. Amer. chem. Soc. 78, 388 [1956].

Für das zweckmäßigste hielten wir es, zunächst die Stellung der Carbonylgruppe zu klären. Zugunsten ihrer in VIII und VIIIa angenommenen Lage ließ sich anführen, daß Kromycin beim Erwärmen mit wäßrigem Alkali 0.8—0.9 Moll. Kohlendioxyd und beim Behandeln mit konz. Schwefelsäure Kohlenmonoxyd abspaltet; ferner, wie wir zunächst glaubten<sup>2)</sup>, die Beobachtung, daß das  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionsprodukt des Kromycins, das Kromycinol, schnell 1 Mol. und innerhalb von 24 Stdn. ein zweites Mol. Perjodsäure verbraucht und sich dabei die Entstehung von Formaldehyd nachweisen ließ. Eine Wiederholung der Perjodsäureoxydation<sup>11)</sup> hat uns jedoch zu der Überzeugung gebracht, daß der Verbrauch des zweiten Mol. Perjodsäure zu langsam und die gebildete Formaldehydmenge viel zu gering ist, um die Annahme von zwei Glykol-Gruppierungen im Kromycinol zu rechtfertigen.

Nachdem sich ferner gezeigt hatte<sup>11)</sup>, daß Kromycin nach Behandlung mit methanolischem Alkali nicht mit ammoniakalischer Silbernitratlösung reagiert und auch die von TH. WIELAND<sup>12)</sup> sowie von D. C. MORRISON<sup>13)</sup> angegebenen Reaktionen auf  $\alpha$ -Ketosäuren mit Kromycin negativ ausfallen, mußten wir die Annahme einer  $\alpha$ -Ketolacton-Gruppierung als widerlegt ansehen.

Damit erhob sich die Frage, wo sich in Formel VIII bzw. VIIIa, ohne mit unseren übrigen Befunden in Widerspruch zu geraten, die Carbonylgruppe unterbringen läßt, wenn man sie zwischen C-1 und C-3 herausnimmt und diese beiden C-Atome miteinander verknüpft. Dafür kamen, bezogen auf VIII bzw. VIIIa, drei Stellungen in Betracht: 1. Zwischen C-4 und C-5, 2. zwischen C-9 und C-10 und 3. zwischen C-7 und C-8. Im ersten Fall würde sich die Gruppierung X ergeben. Da bei ihr die Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 diejenige sein müßte, die bei der Bildung des Kromycins entsteht und daher im Pikromycin noch nicht vorhanden ist, könnten im Pikromycin weder konjugierte Kohlenstoff-Doppelbindungen noch konjugierte Carbonylgruppen oder eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe vorhanden sein, was mit dem UV-Spektrum unvereinbar ist. In Fall 2 wäre die Carbonylgruppe des Kromycins dessen tertiärer Hydroxygruppe benachbart (XI) und Kromycin müßte mit Perjodsäure reagieren, was nicht zutrifft.

Keine so ausschließenden Argumente ließen sich gegen die dritte der oben genannten in Formel XII bzw. XIIa wiedergegebenen Stellung der Carbonylgruppe vorbringen. Nimmt man an, daß in XII die Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 bei der Kromycinbildung entsteht, so enthielte das Pikromycin eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppierung, was mit dem UV- und IR-Spektrum in Einklang steht. Weniger gut passen die spektralen Daten (Abbild. 1) auf die Kromycinformel XII bzw. XIIa selber. Daß die bei der Kromycinbildung in Konjugation zur Lactongruppe neu entstehende Doppelbindung die 222-m $\mu$ -Bande gegenüber der des Pikromycins erhöht, ist erklärlich, denn  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säure-ester zeigen in diesem Spektralbereich eine hohe Absorption. Nicht verständlich dagegen ist, daß die neue Doppelbindung das niedrige Maximum längerwellig macht (Abbild. 1). Auch dem IR-Spektrum (Abbild. 2) kann ein Einwand gegen XII bzw. XIIa entnommen werden. Pikromycin

11) G. CLASEN, Diplomarbeit 1956. 12) Naturwissenschaften 36, 219 [1954].

13) J. Amer. chem. Soc. 76, 4483 [1954].

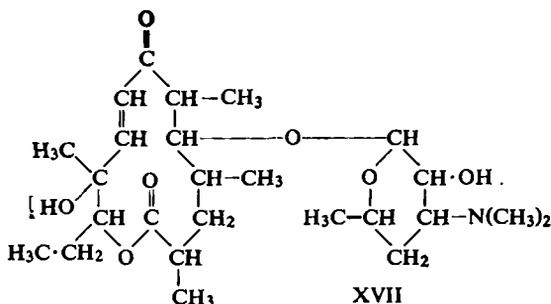




Hydroxygruppe des Pikromycins sekundär ist und die gleiche Stellung haben könnte wie die entsprechende Hydroxygruppe des Methymycins (XIV a).

Die Möglichkeit, daß die von DJERASSI aufgestellte Methymycinformel XIV a auch für Pikromycin gilt, war somit nicht von der Hand zu weisen. Träfe dies zu, so wäre zu erwarten, daß sich auch bei der Methymycin-Hydrolyse eine Verbindung mit der Konstitution des Kromycins bildet, und zwar entweder Kromycin selber<sup>15)</sup> oder eines seiner Stereoisomeren. Das ist jedoch, wie wir erfuhren<sup>16)</sup>, nicht der Fall, auch nicht unter den drastischeren Bedingungen, die für die Abspaltung des Methymycin-Abbauproduktes XIV angewandt wurden.

Dieses unterschiedliche Verhalten von Pikromycin und Methymycin ist noch kein entscheidendes Argument gegen eine Pikromycinformel XIV a, denn es könnte durch verschiedene Konstellation an den C-Atomen 2 und 3 des Pikromycins bzw. Methymycins bedingt sein. Wichtiger scheint uns der Einwand, daß, falls XIV a für Pikromycin gilt, das Kromycin die Konstitution XII a haben müßte, was, wie oben gezeigt, mit den spektroskopischen Befunden schwer vereinbar ist. Vielmehr deuten diese darauf hin, daß die bei der Kromycinbildung neu entstehende Doppelbindung in Konjugation zur chromophoren Gruppe des Pikromycins tritt<sup>17)</sup>. Modifiziert man die Kromycinformel XII in diesem Sinn, so kommt man zu der von PRELOG und Mitarbeitern<sup>18)</sup> diskutierten Formel XV, die uns mit allen bisherigen Befunden am besten in Einklang zu stehen scheint. Aus ihr und aus dem Abbau des Pikromycins zu XIII ergibt sich für Pikromycin die Konstitutionsformel XVI a oder in anderer Schreibweise die Formel XVII.



Nach XVI bzw. XVII wäre die leichte Ablösung des Pikrocinrestes darauf zurückzuführen, daß die dabei entstehende Doppelbindung in Konjugation zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketongruppierung des Pikromycins tritt. Daß infolgedessen die IR-Carbonylbande viel höher und ein wenig langwelliger wird, während sich die Lacton-carbonylbande nicht verändert, wird im Gegensatz zu Formel XII a nunmehr ebenso

<sup>15)</sup> Falls sich Pikromycin und Methymycin nur durch die Konfiguration an C-3 unterscheiden.

<sup>16)</sup> Herr Prof. DJERASSI war so freundlich, uns diese Beobachtung mitzuteilen.

<sup>17)</sup> Wie bereits in der vorläufigen Formel VIII angenommen.

<sup>18)</sup> Herr Prof. V. PRELOG war so freundlich, uns hiervon und von einigen unveröffentlichten Ergebnissen in Kenntnis zu setzen. *Ann. b. d. Korr.*: Diese Ergebnisse sind inzwischen veröffentlicht. R. ANLIKER und K. GUBLER, *Helv. chim. Acta* **40**, 119 [1957].

verständlich, wie die bathochrome Verschiebung des niedrigen, langwelligen Maximums (Abbild. 1). Daß die 223-m $\mu$ -Bande beim Übergang von Pikromycin in Kromycin zwar in ihrer Extinktion erhöht wird, sich aber nicht nach längeren Wellen verschiebt, wie man es in Analogie zum Mesityloxyd und Phoron erwarten sollte, kann sterisch bedingt sein. Vielleicht liegen in dieser Hinsicht analoge Verhältnisse vor wie beim Cholestadienon-(1.4), das sich in der Lage seiner UV-Bande ( $\lambda_{\max}$  234 m $\mu$ , Äther<sup>19)</sup>) nicht von Cholestenon unterscheidet.

Der Pikromycinformel XVIa bzw. XVII nach würde die freie Carboxygruppe des Abbau-lactones XIII aus der Carbonylgruppe des Pikromycins hervorgehen, während sie beim Methymycin der Lactongruppe entstammt. Da das aus Methymycin erhaltene Lacton sterisch mit dem aus Pikromycin gewonnenen übereinstimmt<sup>7)</sup>, müssen, worauf bereits V. PRELOG hingewiesen hat<sup>18)</sup>, Pikromycin und Methymycin (XIVa) an C-2, C-4 und C-6 spiegelbildlich konfiguriert sein, wenn für Pikromycin Formel XVIa gilt.

Bemerkenswert ist, daß die Leichtigkeit, mit der Kromycin aus Pikromycin abgespalten wird, keineswegs auch in einer besonders guten Ausbeute zum Ausdruck kommt. Zwar ließ sich gegenüber früheren Versuchen eine Verbesserung erreichen, doch gelang es nicht, die Ausbeute auf mehr als 55% d. Th. zu erhöhen. Neben Kromycin entstand in Form eines zähflüssigen Öles ein zweites Abbauprodukt, dessen Analysenzahlen gut auf C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> passen. Ob in diesem Produkt eine Verbindung mit der Konstitution XVI vorliegt, muß noch untersucht werden.

Bei Versuchen, die Kromycinausbeute zu erhöhen, wurde Pikromycin u. a. auch 3–4 Min. lang mit siedender 4 *n* HCl behandelt. Dabei entstand neben öligen Produkten in etwa 20-proz. Ausbeute (bezogen auf Pikromycin) eine kristallisierte, i. Hochvak. sublimierbare Verbindung vom Schmp. 212°,  $[\alpha]_D$ : + 85° (Chloroform), die wir *Kromin* genannt haben. Kromycin dagegen wurde bei dieser Spaltung nicht gefunden.

Die Analysenzahlen des Kromins unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des Kromycins, passen auf C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> aber noch unbefriedigender als die des Kromycins. Die in Campher und Phenol gefundenen Mol.-Gew.-Werte stimmen ebenso wie die Analysenzahlen gut auf C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>. Dieses Ergebnis und die Beobachtung, daß bei der Säurehydrolyse des Pikromycins auch Propionaldehyd entsteht, ließen es anfangs nicht ausgeschlossen erscheinen, daß Kromin ein durch Kondensation primärer Spaltstücke entstandenes Sekundärprodukt ist. Deshalb wurden unter Verzicht auf eine eingehendere Untersuchung zunächst nur orientierende Versuche zur Ermittlung der funktionellen Gruppen angestellt. Das Ergebnis der konduktometrischen Lacton-Titration paßte auf C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> mit einer Lactongruppe. Bezogen auf die gleiche Formel betrug der Hydroxylaminverbrauch bei der Carbonyl-Titration 1.2 Moll. Aktiver Wasserstoff wurde nicht gefunden.

Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend zeigt das IR-Spektrum eine Keton-carbonylbande bei 5.85  $\mu$ , eine Lacton-carbonylbande bei 5.75  $\mu$ , sowie eine schwache Hydroxylbande bei 2.9  $\mu$ , die zweifellos auf einen geringen Wassergehalt des Kaliumbromids zurückzuführen ist. Im UV-Gebiet hat Kromin in Methanol ein Maximum bei 285 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1.5$ ).

<sup>19)</sup> H. H. INHOFFEN und HUANG-MINLON, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1720 [1938].

Mit Platinkatalysator in Methanol hydriert, nahm Kromin schnell 2 Moll., und in Eisessig 3 Moll. Wasserstoff auf. Aus dem nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff aus Methanol erhaltenen öligen Hydrierungsprodukt konnte in mäßiger Ausbeute eine kristallisierte, bei 146–149° schmelzende Verbindung abgetrennt werden, die im UV ein Maximum bei 285 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 1.48$ ) zeigte. Aus dem nach Aufnahme von 3 Moll. Wasserstoff aus Eisessig gewonnenen, öligen Hydrierungsprodukt erhielten wir in 50-proz. Ausbeute eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 184–186°, deren IR-Spektrum eine Bande bei 5.95  $\mu$  und zwei starke Hydroxylbanden bei 2.85 und 2.95  $\mu$  zeigte.

Kromin reagiert nicht mit Perbenzoesäure und Perjodsäure. Es ist im Gegensatz zum Kromycin gegen Permanganat recht beständig, gibt keine Jodoform-Reaktion und löst sich farblos in konz. Schwefelsäure.

Aus Methymycin wurde durch Alkalischmelze 2.4.6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1) erhalten<sup>20)</sup>. Wie bereits früher mitgeteilt<sup>21)</sup>, entsteht aus Pikromycin in kochender 2 *n* Alkalilauge ein mit Wasserdampf flüchtiges, angenehm riechendes Öl. Die kleinste Summenformel dieses Produktes ist C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O. Obgleich frühere Mol.-Gew.-Bestimmungen für eine doppelt so große Formel sprachen<sup>21)</sup>, halten wir die C<sub>9</sub>-Formel für die richtige. Auf sie bezogen, enthält das eine positive Jodoform-Reaktion gebende Abbauprodukt laut Hydroxylamin-Titration, KUHN-ROTH-Oxydation und katalytischer Hydrierung eine Carbonylgruppe, mindestens zwei C-Methylgruppen und eine Kohlenstoff-Doppelbindung. Wieweit sich unser Abbauprodukt, das mit dem aus Methymycin erhaltenen Keton isomer ist, von diesem unterscheidet, muß noch untersucht werden.

Zum Schluß soll noch erwähnt werden, daß wir bei Wiederholung früherer Hydrierungsversuche<sup>9)</sup> aus Kromycin in Methanol mit Platinkatalysator nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff ein kristallisiertes, zwischen 126 und 132° schmelzendes Hydrierungsprodukt erhielten, das in seinen CH-Werten mit dem früher unter gleichen Bedingungen gewonnenen, krist. „Tetrahydrokromycin“ vom Schmp. 109°<sup>9)</sup> übereinstimmte. Unerwartet war der Methoxylgehalt des neuen Produktes, der etwa 80% der für eine Methoxygruppe berechneten Menge betrug. Im IR-Spektrum fand sich eine Lacton-carbonylbande bei 5.75  $\mu$  und eine Keton-carbonylbande bei 5.85  $\mu$ , während die Hydroxylbande nur schwach und den in Kaliumbromid vorhandenen Wasserspuren zuzuschreiben war. Zweifellos ist das Produkt nicht einheitlich, besteht aber offenbar vorwiegend aus einer Verbindung C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>, die formal gesehen an Stelle der Hydroxygruppe des Kromycins eine Methoxygruppe enthält.

Bei Hydrierung des Kromycins in Eisessig erhielten wir früher<sup>9)</sup> nach Aufnahme von 3 Moll. Wasserstoff ein öliges, durch Hochvakuum-Destillation gereinigtes Hydrierungsprodukt, das ein Sauerstoffatom weniger enthielt als Kromycin. Der Sauerstoffverlust tritt, wie sich inzwischen zeigen ließ<sup>11)</sup>, nicht erst bei der Destillation, sondern schon bei der Hydrierung ein, denn das nicht destillierte Hydrierungsprodukt reagierte nach der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion nicht mit Perjodsäure.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMIE sowie den FARBENFABRIKEN BAYER, Werk Elberfeld, sind wir für großzügige Unterstützung unserer Arbeiten zu Dank verpflichtet.

<sup>20)</sup> C. DJERASSI, A. BOWERS, R. HODGES und B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1733 [1956].

<sup>21)</sup> H. BROCKMANN, H. GENTH und R. STRUFE, Chem. Ber. **85**, 426 [1952].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Abbau von Kromycin zu meso- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure:* Zu einer Lösung von 170 mg *Kromycin* in 100 ccm Aceton (p. a.) gab man eine Lösung von 410 mg *Zinkpermanganat* in 50 ccm Wasser und ließ bis zur Entfärbung bei Raumtemperatur stehen.

Nach Abzentrifugieren des Mangandioxyd-Niederschlages verdampfte man das Aceton und extrahierte die zurückbleibende wäbr. Lösung nach Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat mit Äther. Anschließend wurde die wäbr. Phase angesäuert und die Ätherextraktion wiederholt. Der Ätherauszug der sauren Lösung hinterließ beim Verdampfen ein saures Öl (60 mg), das papierchromatographisch (Äthanol- konz. Ammoniak) in mehrere Zonen aufgetrennt werden konnte. (Sichtbar gemacht mit einer Lösung von 300 mg Methylrot (Merck) in 250 ccm 0,2 *m* Natriumborat-Puffer ( $p_H$  8.0) + 750 ccm Wasser). Kristallisierte Abbauprodukte waren aus den Ätherauszügen nicht zu gewinnen. Den Mangandioxyd-Niederschlag verrührte man mit 5 ccm 2 *n*  $H_2SO_4$  und schüttelte die Suspension zweimal mit 20 ccm Äther durch. Der Verdampfungsrückstand des Ätherauszuges (19 mg), der beim Anreiben mit Benzol kristallisierte, schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 128.5 bis 129.5° und gab im Gemisch mit synthet. *meso- $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure* keine Schmp.-Erniedrigung.

$C_7H_{12}O_4$  (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Äquiv.-Gew. 80.1  
Gef. C 52.61 H 7.60 Äquiv.-Gew. 79.5

*Abbau von Kromycin zu Pentan-dion-(2.3):* Durch eine Lösung von 170 mg *Kromycin* in 10 ccm Eisessig leitete man ozonhaltigen Sauerstoff, bis das austretende Gas eine wäßrige Kaliumjodidlösung schnell braun färbte. Nach Verdünnen mit 30 ccm Wasser wurden die flüchtigen Abbauprodukte mit Wasserdampf in eine kalt gesättigte Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 *n* HCl getrieben. Den entstandenen Niederschlag nahm man nach Trocknen in Benzol auf und gab die Lösung auf eine Säule von mit Salzsäure vorbehandeltem Aluminiumoxyd. Beim Nachwaschen mit Benzol bildete sich neben einer ins Filtrat laufenden schwachen Zone eine tiefrote Hauptzone, aus deren Benzoleluat sich nach Einengen rote Kristalle des 2,4-Dinitrophenylhydrazons abschieden (12 mg). Nach Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmp. bei 272°. Eine Mischung mit *Pentan-dion-(2.3)-bis-[2,4-dinitrophenylhydrazon]* (Schmp. 274°) schmolz bei 273°.

*Pentan-dion-(2.3)-bis-[2,4-dinitrophenylhydrazon]:* Eine Lösung von *Pentan-dion-(2.3)* in 50-proz. Essigsäure wurde langsam zu einer handwarmen, gesättigten Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 *n* HCl gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 274°.

*Perjodsäure-Spaltung des Kromycinols:* Eine Lösung von 110 mg *Kromycinol* und 250 mg *Perjodsäure* in 25 ccm 90-proz. Essigsäure verdünnte man nach 1 Stde. mit 35 ccm Wasser, gab soviel festes Natriumthiosulfat hinzu, bis die vorübergehend schwach gelbe Lösung wieder farblos geworden war, und trieb die flüchtigen Abbauprodukte i. Vak. bei 50–60° mit Wasserdampf in 50 ccm einer gesätt. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 *n* HCl. Das ausgefallene 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Benzol in orangeroten Nadeln, die bei 154° schmolzen und durch Misch-Schmp. sowie IR-Spektrum als *Propionaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon* identifiziert wurden.

*Ozonabbau von Kromycinol:* Zu einer Lösung von 540 mg  $LiAlH_4$  in 40 ccm wasserfreiem Äther gab man unter Rühren eine Lösung von 1 g *Kromycin* in 100 ccm Äther und hielt die Reaktionsmischung 3 Stdn. am Sieden. Dann versetzte man mit 10 ccm Eisessig, gab soviel

1.5 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu, bis sich das Aluminiumhydroxyd löste, trennte die Ätherphase ab und schüttelte die wäßr. Phase zweimal mit 150 ccm Äther durch. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieben 940 mg amorphes *Kromycinol*.

Eine Lösung von 150 mg *Kromycinol* in 10 ccm Eisessig wurde in gleicher Weise ozonisiert und aufgearbeitet wie oben beim *Kromycin* beschrieben. Der aus dem Wasserdampfdestillat erhaltene 2.4-Dinitro-phenylhydrazon-Niederschlag (105 mg) wurde aus Benzol an mit HCl vorbehandeltem Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Nachwaschen mit Benzol bildeten sich (von oben nach unten nummeriert) folgende Zonen: 1. Zone, fest haftend. 2. Zone, langsam wandernd. 3. Zone, langsam wandernd. 4. Zone, schnell wandernd. Der Verdampfungsrückstand des Eluates von Zone 4 wurde erneut aus Benzol-Petroläther (1:1) an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit dem gleichen Gemisch nachgewaschen wurde. Aus dem Eluat der vorweglaufenden Hauptzone wurden beim Einengen Kristalle gewonnen, die nach Umkristallisieren aus Benzol zwischen 173 und 182° (Kofler-Block) schmolzen.  $\lambda_{\max}$  (Chloroform) 366 m $\mu$ .

Der Verdampfungsrückstand des Eluates von Zone 3 hinterließ beim Behandeln mit wenig Benzol einen krist. Rückstand, der durch Schmp. und Misch-Schmp. als *Pentan-dion-(2.3)-bis-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]* identifiziert wurde. Das Eluat der Zone 2 lieferte beim Einengen Kristalle, die nach Umkristallisieren zwischen 227 und 233° schmolzen.

*Alkaliabbau des Pikromycins zu Propionaldehyd:* Eine Lösung von 470 mg *Pikromycin* in 2.5 ccm 0.4 *n* HCl wurde mit 18 ccm Wasser verdünnt und mit 3 ccm *n* NaOH versetzt, wobei der anfangs ausgefallene Niederschlag wieder in Lösung ging. Dann wurde i. Vak. bei 50° in eine Vorlage destilliert, die mit einer gesättigten Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 2 *n* HCl beschickt war. Nach Verdünnen des Kolbeninhaltes mit Wasser wurde die Destillation fortgesetzt, bis das Destillat nicht mehr mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin reagierte. Das ausgefallene 2.4-Dinitro-phenylhydrazon (60 mg) wurde nach Trocknen aus Benzol an gesäuertem Aluminiumoxyd chromatographiert und dann aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 155–156° (Kofler-Block). Im Gemisch mit *Propionaldehyd-2.4-dinitro-phenylhydrazon* trat keine Schmp.-Erniedrigung ein.

*Propionaldehyd durch Alkalihydrolyse von Pikromycin:* Eine Lösung von 470 mg *Pikromycin* in 2.5 ccm 0.4 *n* HCl verdünnte man mit 18 ccm Wasser und versetzte tropfenweise mit 3 ccm *n* NaOH, wobei der anfangs ausgefallene Niederschlag wieder in Lösung ging. Anschließend destillierte man bei 50° i. Vak. und fing das Destillat in einer gesättigten Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 2 *n* HCl auf. Nach Verdünnen der Reaktionslösung wurde die Destillation fortgesetzt, bis das Destillat nicht mehr mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin reagierte. Das ausgefallene 2.4-Dinitro-phenylhydrazon (60 mg) wurde aus Benzol an mit Salzsäure vorbehandeltem Aluminiumoxyd chromatographiert und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 155–156° (Kofler-Block).

*Propionaldehyd durch Säurehydrolyse des Pikromycins:* Eine Lösung von 470 mg *Pikromycin* in 20 ccm 4 *n* HCl wurde 12 Stdn. bei 20° gehalten. Anschließend führte man bei 50° i. Vak. eine Wasserdampfdestillation durch, bei der das Destillat in einer gesättigten, salzsauren 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung aufgefangen wurde. Das ausgefallene *Propionaldehyd-2.4-dinitro-phenylhydrazon* (10 mg) charakterisierte man nach Umkristallisieren aus Benzol durch Misch-Schmp. und *R<sub>F</sub>*-Wert. Aus der Reaktionslösung ließ sich nach 24 Stdn. eine weitere Menge Propionaldehyd abdestillieren und in gleicher Weise identifizieren.

*Abbau von Pikromycin zu Kromin:* Eine Lösung von 2 g *Pikromycin* in 50 ccm 4 *n* HCl wurde unter Einleiten von Wasserdampf 3 Min. auf 100° erwärmt. Dabei färbte sich die Lö-

sung gelb, und ölige sowie feste Produkte fielen aus, die abfiltriert, getrocknet und mit wenig Äther digeriert wurden. Dabei hinterblieb krist. *Kromin*, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 211–212° schmolz. *Kromin*, das i. Hochvak. bei 140–150° sublimiert, ist unlöslich in verd. Säure und Lauge, wenig löslich in Petroläther und Äther und gut löslich in Methanol, Eisessig, Benzol und Dioxan.  $[\alpha]_D$ : + 85° (Chloroform,  $c = 1.6$ ).

$C_{17}H_{26}O_4$  (294.4) Ber. C 69.36 H 8.90 O 21.74 5 C-CH<sub>3</sub> 25.5

Gef. C 68.10 H 8.72 O 23.00 C-CH<sub>3</sub> 21.5

HANS PLIENINGER und BERNHARD KIEFER

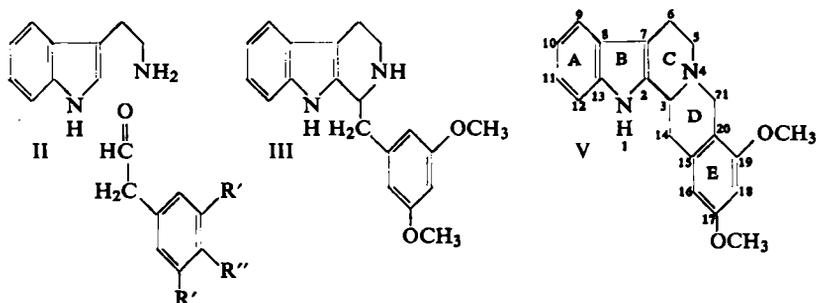
## WEITERE BEISPIELE DER DARSTELLUNG VON ALDEHYDEN AUS NITRILEN SOWIE DIE SYNTHESE DES 17.19-DIHYDROXY-15.16.17.18.19.20-HEXADEHYDRO-YOHIMBANS

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 30. Januar 1957)

4-Methoxy- und 3,5-Dimethoxy-phenylacetaldehyd sowie 3,4,5,6-Tetrahydrophenylacetaldehyd wurden aus den entsprechenden Nitrilen über die Tetrahydroimidazol-Derivate dargestellt. Durch Kondensation von Tryptamin mit 3,5-Dimethoxy-phenylacetaldehyd und 3,5-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure und nachfolgende Umsetzung mit Formaldehyd wurde 17,19-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban (V) synthetisiert. Mit Aluminiumbromid konnte der Äther gespalten werden. — Durch Selbstkondensation der 3,5-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure entstand unter Wasserabspaltung eine Verbindung der Summenformel  $(C_{11}H_{10}O_4)_n$  (X).

Unter den zahlreichen synthetisch hergestellten Yohimbenderivaten sind die 17,19-Dimethoxy- und Dihydroxyabkömmlinge bisher noch unbekannt.



I: R' = OCH<sub>3</sub>; R'' = H

IV: R' = H; R'' = OCH<sub>3</sub>

Die Verbindungen interessieren uns im Hinblick auf die Möglichkeit, den Ring E nach partieller Reduktion aufzuspalten zu können. Es gelang, die Verbindung auf zwei, an sich bekannten Wegen zu synthetisieren. Einmal gingen wir vom 3,5-Dimethoxy-