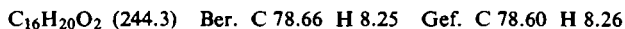


*1.7-[14-Oxo-hexamethylen]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthol-(8) (XI)*

a) durch Verseifung des Benzoessäureesters von VI: 2.44 g VI in 10 ccm Pyridin und 1.40 g Benzoylchlorid in 10 ccm Pyridin wurden allmählich zusammengegeben und vorsichtig auf 50° erhitzt. Nach 24 Stdn. wurde in 10-proz. Schwefelsäure eingetragen und der sich flüssig ausscheidende Ester ausgeäthert. Der rohe Ester war ein zähes, braunes Öl, das sich im Eisschrank unter Benzo Säureabscheidung zu zersetzen begann: Nach Verseifen mit verd. alkohol. Natronlauge, Ansäuern und Verdünnen mit Wasser, wurde ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde in Benzol über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Das Ketophenol konnte unter der UV-Lampe an seiner grünblauen Fluoreszenz erkannt werden. Farblose, viskose Flüssigkeit,  $n_D^{20}$  1.5905, die nach chromatographischer Reinigung zu einer wachsartigen Masse (Ausb. 150 mg = 6 % d. Th.) vom Schmp. 56° erstarrte. Löslich in warmer verd. Natronlauge; Ketonzahl (Oximitration) 0.95; Dinitrophenylhydrazon rote Nadeln vom Schmp. 443°.



b) durch Spaltung von VI mit verd. Schwefelsäure: 1 g VI wurde 1 Stde. mit 20-proz. Schwefelsäure gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und gab, wie bei a) durch Chromatographie gereinigt, 200 mg unreines, flüssiges Ketophenol, das in einem Kugelhörnchen bei 125° und 0.05 Torr destilliert werden konnte;  $n_D^{20}$  1.5905 (150 mg = 15 % d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. des Dinitrophenylhydrazons mit demjenigen des Ketophenols a): 443°.

## HANS BROCKMANN, HEINZ GRÖNE und GOTTFRIED PAMPUS

### Actinomycine, XX. Antibiotica aus Actinomyceten, XLI<sup>1)</sup>

#### Chloractinomycine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 27. Mai 1958)

Durch Erwärmen mit Thionylchlorid kann die im Chromophor stehende Hydroxygruppe von Desamino-actinomycinen gegen Chlor ausgetauscht werden, wobei kristallisierte, rote Chloractinomycine entstehen. Mit Ammoniak läßt sich ihr Chloratom gegen eine Aminogruppe austauschen und so das ursprüngliche Actinomycin zurückgewinnen.

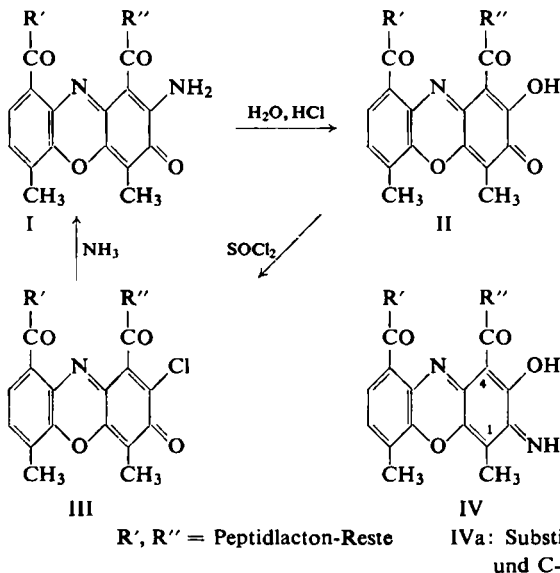
10-proz. Salzsäure verwandelt die Actinomycine (I) bereits bei Raumtemperatur innerhalb weniger Tage in Desamino-actinomycine (II); eine Reaktion, bei der lediglich die Aminogruppe des Actinomycin-Chromophors durch eine Hydroxygruppe er-

<sup>1)</sup> XIX. bzw. XL. Mitteil.: H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Chem. Ber. 91, 1242 [1958].

setzt wird<sup>2)</sup>. Wie wir fanden, läßt sich die Hydroxygruppe der Desamino-actinomycine ihrerseits gegen Chlor austauschen, wenn ein Desamino-actinomycin in Benzol bei Gegenwart von Chloranil einige Zeit mit Thionylchlorid erwärmt wird. Chromatographiert man das Reaktionsprodukt im System Dibutyläther-Butanol (3:2)/10-proz. Natriumkresotinatlösung an Cellulose, so bildet sich eine rote Hauptzone, die in 70-proz. Ausbeute kristallisiertes, rotes Chloractinomycin liefert. Auch chromatographische Adsorption des Rohproduktes aus Benzol an Aluminiumoxyd führt zu kristallisiertem Chloractinomycin (III).

Chloranil wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt, um zu verhindern, daß der Chromophor durch Schwefeldioxyd reduziert wird und dann mit Thionylchlorid weiterreagiert. Ohne Chloranil war die Chloractinomycin-Ausbeute geringer.

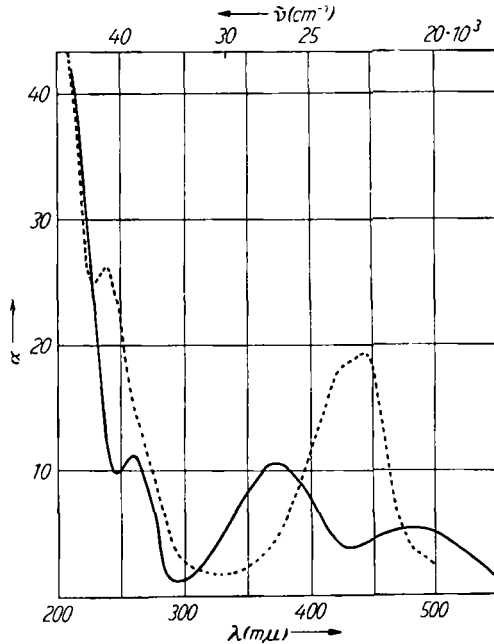
Die verschiedenen Chloractinomycine trennen sich bei Verteilungschromatographie an Cellulose ebenso gut wie die Actinomycine. Statt aus reinen Actinomycinen kann man die Chloractinomycine daher auch aus Actinomycingemischen darstellen. So sind wir zur Bereitung der Chloractinomycine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> von Actinomycin C bzw. Desamino-actinomycin C ausgegangen. An der Cellulose-Säule hatten die Zonen der Chloractinomycine die gleiche Reihenfolge wie die der Actinomycine (von oben nach unten: C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).



Die Chloractinomycine, von denen im Versuchsteil Chloractinomycin C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> beschrieben werden, sind in ihrer Löslichkeit den zugehörigen Actinomycinen ähnlich und wie diese linksdrehend; für Chloractinomycin C<sub>2</sub> fanden wir  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-131 \pm 15^\circ$  (Aceton), einen Wert, kleiner als der für Actinomycine und größer als der für Desamino-actinomycine gefundene.

<sup>2)</sup> H. BROCKMANN und B. FRANCK, Naturwissenschaften **41**, 451 [1954]; Chem. Ber. **87**, 1767 [1954].

Von den Actinomycinen unterscheiden sich die Chloractinomycine im Absorptionsspektrum (s. Abbild.) sowie dadurch, daß sie 1) antibiotisch so gut wie unwirksam sind, 2) mit starken Säuren keine Halochromie zeigen, 3) mit starken Säuren nicht aus organischen Lösungsmitteln extrahierbar sind und 4) an Aluminiumoxyd mit roter Farbe adsorbiert werden (Adsorptionszonen der Actinomycine orangefarben).



Absorptionskurven von Chloractinomycin C<sub>3</sub> (—) und aus Chloractinomycin C<sub>2</sub> gewonnenem Actinomycin C<sub>2</sub> (-----) in Methanol

Da Chloratome, die einem chinoiden Ring angehören, reaktionsfähig sind, haben wir geprüft, ob sich das Chloratom unserer neuen Verbindungen gegen eine Aminogruppe austauschen läßt. Das ist in der Tat der Fall. Als nämlich eine mit Ammoniak gesättigte Tetrahydrofuranlösung von Chloractinomycin C<sub>2</sub> 8 Tage bei 0° gehalten wurde, entstand in guter Ausbeute eine kristallisierte, gelbrote Verbindung, die in UV-Spektrum, IR-Spektrum, spezif. Drehung,  $R_F$ -Werten, Analysenzahlen und antibiotischer Wirksamkeit mit Actinomycin C<sub>2</sub> übereinstimmte und wie dieses mit Bariumhydroxyd Despeptido-actinomycin<sup>3)</sup> lieferte.

Diese Rückverwandlung des Chloractinomycins C<sub>2</sub> in Actinomycin C<sub>2</sub> oder anders ausgedrückt, der Kreisprozeß I→II→III→I ist in dreifacher Hinsicht von Interesse. Erstens beweist er, daß die Actinomycin-Molekel bei der Desaminierung, Chlorierung und Aminierung außer an C-3 nicht verändert wird. Zweitens zeigt er unabhängig von anderen Beweisen, daß der Actinomycin-Chromophor keine Phenoxazimstruktur IV bzw. IV a haben kann; denn wäre das der Fall, so würde aus IV bei Desaminierung,

<sup>3)</sup> H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Chem. Ber. 89, 1379 [1956].

Chlorierung und Aminierung I entstehen, d. h., Ausgangsmaterial und Endprodukt wären nicht identisch. Und drittens endlich ist es dank der Reaktionsfähigkeit des C-3-Chloratoms nunmehr möglich, durch Umsetzen der Chloractinomycine mit primären und sekundären Aminen zu *N*-Alkyl- und *N,N*-Dialkyl-actinomycinen zu kommen. Über derartige Umsetzungen berichtet eine spätere Mitteilung.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, den FARBENFABRIKEN BAYER, Werk Elberfeld, sowie dem FONDS DER CHEMIE danken wir für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Chloractinomycine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub>*: Eine Lösung von 8 g *Actinomycin C* in 200 ccm konz. Salzsäure verdünnte man mit 600 ccm Wasser, hielt sie 12 Tage bei 20°, versetzte dann mit 400 ccm Wasser und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Das beim Verdampfen des Chloroformauszuges hinterbliebene *Desamino-actinomycin C* wurde zusammen mit 2 g Chloranil in 500 ccm absol. Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 60 ccm *Thionylchlorid* (p. a., frisch destilliert) 25 Min. unter Rückfluß gekocht. Nachdem Lösungsmittel und überschüss. Thionylchlorid i. Vak. verdampft waren, digerierte man den Rückstand mit der oberen Phase des Systems Dibutyläther-Butanol (3:2)/10-proz. Natriumkresotinat-lösung, filtrierte das ungelöste Chloranil ab und verteilte die Lösung auf drei Cellulose-Säulen (50×4.5 cm), die mit der unteren Phase des eben genannten Lösungsmittelsystems benetzt waren.

Beim Nachwaschen mit oberer Phase bildeten sich drei, gut voneinander getrennte rote Zonen, von denen die obere Chloractinomycin *C<sub>1</sub>*, die mittlere Chloractinomycin *C<sub>2</sub>* und die untere Chloractinomycin *C<sub>3</sub>* enthielt. Die aus der Säule herausgeschnittenen Zonen eluierte man mit Butanol, verdampfte die Eluate i. Vak., nahm den Rückstand in Methanol auf, verdünnte mit dem gleichen Vol. Benzol und schüttelte zuerst mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser durch.

Den Verdampfungsrückstand der Benzollösung nahm man in Essigester auf und filtrierte die Lösung durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II), an der Verunreinigungen adsorbiert wurden. Beim Einengen des Eluates kristallisierte das jeweilige Chloractinomycin in roten Prismen. Ausb.: 0.12 g *Chloractinomycin C<sub>1</sub>*, 1.4 g *Chloractinomycin C<sub>2</sub>*, 2.6 g *Chloractinomycin C<sub>3</sub>*. Chloractinomycin *C<sub>2</sub>* war gegen *Bac. subtilis* bis zur Verd. 1:20000 antibiotisch wirksam.

#### *Chloractinomycin C<sub>2</sub>*

$C_{63}H_{86}ClN_{11}O_{16}$  (1288.9) Ber. C 58.70 H 6.72 Cl 2.75 N 11.95  
Gef. C 58.06 H 6.88 Cl 2.51 N 11.19

#### *Chloractinomycin C<sub>3</sub>*

$C_{64}H_{88}ClN_{11}O_{16}$  (1302.9) Ber. C 58.99 H 6.80 Cl 2.72 N 11.82  
Gef. C 59.09 H 7.26 Cl 2.52 N 10.93

*Actinomycin C<sub>2</sub> aus Chloractinomycin C<sub>2</sub>*: 300 mg reines *Chloractinomycin C<sub>2</sub>* löste man in 50 ccm trockenem, durch Zusatz von 0.1% Kresol stabilisiertem Tetrahydrofuran, kühlte auf 0° ab, sättigte unter Feuchtigkeitsausschluß mit trockenem *Ammoniak* und hielt die Lösung 8 Tage bei 0°, wobei alle 48 Stdn. erneut mit *Ammoniak* gesättigt wurde. Als der Verdampfungsrückstand der Reaktionslösung im System Dibutyläther-Butanol (3:2)/10-proz. Natriumkresotinat-lösung an Cellulose chromatographiert wurde, bildete sich eine gelbe Hauptzone, deren Inhaltstoff aus Essigester in roten Bipyramiden vom Schmp. 238° (KOFLE-

Block) kristallisierte.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-305 \pm 15^\circ$  (Aceton). Gegen *Bac. subtilis* bis zur Verd. 1:10000000 antibiotisch wirksam.  $R_F$ -Werte in verschiedenen Systemen wie beim *Actinomycin C*<sub>2</sub>.

$C_{63}H_{88}N_{12}O_{16}$  (1269.5) Ber. C 60.54 H 6.98 N 13.24 Gef. C 59.97 H 7.21 N 12.85

*Abbau zu Despeptido-actinomycin*<sup>4)</sup>: Zu einer siedenden Lösung von 10 mg des aus Chloractinomycin C<sub>2</sub> gewonnenen *Actinomycins C*<sub>2</sub> in 5 ccm Äthanol gab man 2 ccm einer heißen 6-proz. Bariumhydroxydlösung, hielt noch 15 Min. am Kochen, verdünnte dann mit 10 ccm Wasser, säuerte mit verd. Salzsäure an und extrahierte mit Chloroform. Als die mit Wasser gewaschene Chloroformphase durch eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit Chloroform/Aceton (9:1) nachgewaschen wurde, wanderte eine rote Zone schnell ins Filtrat. Beim Eindunsten des Filtrates blieben rote Kristalle (0.6–0.8 mg) zurück, die das gleiche IR-Spektrum zeigten wie *Despeptido-actinomycin*.

<sup>4)</sup> Dieser Versuch wurde von Dr. R. MECKE durchgeführt.

## HANS BROCKMANN und WERNER MÜLLER

### Synthese von Hydroxy-butyl-anthrachinonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 7. Juni 1958)

1.2.4.5-Tetrahydroxy-3-butyl-anthrachinon, das im Zusammenhang mit einer früher diskutierten  $\beta$ -Rhodomycinon-Formel von Interesse war, sowie andere, bisher unbekannte Hydroxy-butyl-anthrachinone wurden synthetisiert und spektroskopisch miteinander verglichen. Die analytische und präparative Verteilungschromatographie von Hydroxy-anthrachinonen und ihren Alkylderivaten konnte durch Auffindung neuer Lösungsmittelsysteme verbessert werden.

Für den roten Actinomycetenfarbstoff  $\beta$ -Rhodomycinon wurde vor einiger Zeit eine Konstitutionsformel diskutiert<sup>1)</sup>, nach der ein aus  $\beta$ -Rhodomycinon durch Hydrierung gewonnenes „Desoxy- $\beta$ -rhodomycinon“ mit dem noch unbekanntem 1.2.4.5-Tetrahydroxy-3-butyl-anthrachinon (XIV) identisch sein mußte. Um zu sehen, ob diese Folgerung richtig ist, haben wir die Synthese von XIV durchgeführt, was umständlicher war, als man zunächst annehmen konnte, und zu verschiedenen neuen Anthrachinonderivaten geführt hat. Da die Ergebnisse kaum Beziehung zu unseren Rhodomycinon-Arbeiten haben, fassen wir sie im folgenden in einer gesonderten Mitteilung zusammen.

Den Aufbau von XIV nach dem Vorbild der klassischen Hydroxy-anthrachinon-Synthese durch FRIEDEL-CRAFTS-Kondensation von 1.2.4-Trihydroxy-3-butyl-benzol mit 2-Hydroxy-phthalsäureanhydrid oder von Phenol mit 2.3.5-Trihydroxy-4-butyl-phthalsäureanhydrid zu

<sup>1)</sup> H. BROCKMANN und B. FRANCK, Chem. Ber. **88**, 1792 [1955].