

196. Hans Brockmann und Ernst Hieronymus: Über Actinomycetenfarbstoffe, V. Mitteil.¹⁾: Zur Konstitution des Actinorhodins, III. Mitteil.¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 29. Mai 1955)

Frühere Untersuchungen über Actinorhodin-Derivate wurden weitergeführt und ergänzt. Umsetzung von Actinorhodin-acetat mit Diazomethan lieferte ein kristallisiertes Derivat des Naphthindazolchinons, das aus einer Naphthazarin-Gruppe des Farbstoffes entsteht.

Nach Mol.-Gew.-Bestimmungen am Actinorhodin-methylester muß die Bruttoformel des Actinorhodins etwa doppelt so groß sein wie die kleinste Summenformel $C_{16}H_{14}O_7$.

Als Modellschubstanz wurde das noch nicht beschriebene Dinaphthazarin dargestellt und mit Actinorhodin verglichen. Die Ähnlichkeit in den Absorptionsspektren beider Verbindungen sowie ihrer Leukoacetate läßt darauf schließen, daß Actinorhodin ein Dinaphthazarin-Derivat ist.

Für Actinorhodin²⁾, den roten Farbstoff von *Streptomyces coelicolor*, wurde als kleinste Formel $C_{16}H_{14}O_7$ ermittelt. Sie läßt sich auf Grund der bisherigen Befunde nach I auflösen¹⁾. Wie bereits früher erörtert¹⁾, sprechen einige Beobachtungen dagegen, daß $C_{16}H_{14}O_7$ die Bruttoformel ist; vielmehr deuten sie darauf hin, daß in unserem Farbstoff ein Derivat des Dinaphthazarins (IX) vorliegt und sein Molekül dementsprechend zwei Gruppen der Formel I enthält. Um zu entscheiden, ob diese Annahme zutrifft, schienen uns drei Aufgaben am vordringlichsten, über deren Lösung im folgenden berichtet wird: 1. Mol.-Gew.-Bestimmungen an geeigneten Actinorhodin-Derivaten. 2. Synthese des noch nicht bekannten Dinaphthazarins. 3. Vergleich des Actinorhodins mit Dinaphthazarin. Zur Lösung von Aufgabe 1 haben wir zunächst frühere Untersuchungen über Actinorhodin-Derivate weitergeführt und ergänzt.

Derivate und Mol.-Gew. des Actinorhodins

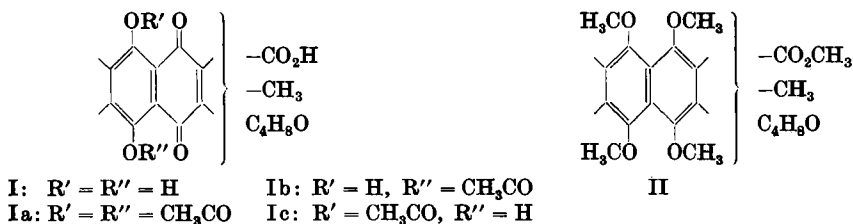
Actinorhodin bildet ein kristallisiertes, gelbes Acetat (kleinste Formel Ia). Um zu beweisen, daß Actinorhodin eine Carboxygruppe enthält, war früher versucht worden²⁾, dieses Acetat in Dioxan oder Aceton mit Diazomethan zu methylieren. Dabei entstanden jedoch nur amorphe, uneinheitliche Produkte. Diese Versuche haben wir wiederholt und unter anderen Bedingungen ein besseres Ergebnis erzielt. Wenn Diazomethan in Chloroform bei -20° kurze Zeit unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf Actinorhodin-acetat einwirkt, läßt sich eine kristallisierte, gelbe Verbindung fassen, die in ihren Eigenschaften und Analysenzahlen mit dem früher aus Actinorhodin-methylester erhaltenen Acetat¹⁾ übereinstimmt. Damit ist nochmals gezeigt, daß Actinorhodin eine Säure ist.

¹⁾ IV. bzw. II. Mitteil.: H. Brockmann u. V. Loeschke, Chem. Ber. 88, 778 [1955]. ²⁾ H. Brockmann, H. Pini u. O. v. Plotho, Chem. Ber. 83, 161 [1950].

Actinorhodin-acetat ist in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat nur wenig löslich. Die anfangs gelbe Lösung wird schnell rot und beim Erwärmen violett, ein Zeichen, daß die Acetylgruppen leicht verseifbar sind. Die naheliegende Annahme, daß in der roten Natriumhydrogencarbonat-Lösung ein partiell verseiftes Acetat vorliegt, dessen Naphthazarin-Ringsystem eine freie α -Oxygruppe enthält, hat sich bestätigen lassen. Beim Ansäuern der roten Lösung fällt nämlich ein gelbrotes, im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in Chloroform leicht lösliches Produkt aus, dessen Acetylwerte annähernd auf ein Monoacetat von I passen.

Von I leiten sich zwei Monoacetate (Ib und Ic) ab. Übereinstimmend damit bildet unser partielles Verseifungsprodukt im Ringchromatogramm (Formamid-Benzol) zwei gut voneinander getrennte Zonen.

Auch die Carboxygruppe des Actinorhodins selber läßt sich mit Diazomethan verestern. Dabei verwandelt sich der in Äther suspendierte Farbstoff in einen gut kristallisierten, roten Methylester, der erwartungsgemäß mit dem früher in Methanol-Salzsäure erhaltenen Ester¹⁾ identisch ist. Daneben bilden sich ätherlösliche, noch nicht näher untersuchte Produkte.



Das aus Actinorhodin-methylester mit Acetanhydrid dargestellte Actinorhodin-methylester-acetat gibt mit Methylmagnesiumjodid 0.8 Moll. Methan. Danach dürfte das in seiner Funktion noch nicht geklärte siebente Sauerstoffatom der Formel I als nicht acetylierbare, tertiäre Oxygruppe vorliegen.

Actinorhodin-methylester läßt sich durch längeres Erhitzen mit Acetanhydrid-Zinkstaub-Natriumacetat in farbloses, kristallisiertes Leuko-actinorhodin-methylester-acetat¹⁾ (kleinste Formel C₁₈H₁₁O₆(OCH₃)(OCCH₃)₄) umwandeln, das, wie unten gezeigt, für die Aufklärung des Actinorhodin-Kohlenstoffgerüsts von Bedeutung geworden ist. Mit besserer Ausbeute und unter milderer Bedingungen erhielten wir dieses Derivat bei Umsetzung des Actinorhodin-methylesters mit Pyridin-Acetanhydrid-Zinkstaub bei Raumtemperatur.

Bemühungen, die phenolischen Oxygruppen des Farbstoffes zu methylieren, führten nicht zu kristallisierten Produkten. Auch Versuche, das durch Wasserstoff-Platin reduzierte Actinorhodin mit Diazomethan zu methylieren, mißlangen; auf Zugabe ätherischer Diazomethanolösung wurde die farblose Reaktionslösung sofort wieder rot. Offenbar wirkt Diazomethan hier dehydrierend³⁾.

Mehr Erfolg hatten wir, als wir das in wäßrigem Alkali mit Natriumdithionit reduzierte Actinorhodin unter Wasserstoff mit Dimethylsulfat methylierten. Das dabei erhaltene farblose Reaktionsprodukt löst sich in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat, da die Carboxygruppen durch Dimethylsulfat nicht methyliert werden. Um seine chromatographische Reinigung zu erleichtern, schien es zweckmäßig, die starke Adsorptionsaffinität der Carboxy-

³⁾ Vergl. F. Arndt, Chem. Ber. 87, 1336 [1954].

gruppe durch Methylierung abzuschwächen, weshalb das Reduktionsprodukt zunächst mit Diazomethan umgesetzt und dann erst an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Aus dem am schwächsten adsorbierten Anteil wurde in geringer Ausbeute eine in farblosen Prismen kristallisierende, in organischen Lösungsmitteln intensiv blau fluoreszierende Verbindung vom Schmp. 258 bis 260° isoliert, die sich bei längerem Aufbewahren braun färbt. Sie ist das erste Actinorhodin-Derivat, das sich im Hochvakuum unzersetzt sublimieren läßt. Wir halten dieses Reduktionsprodukt für den Methyläther des Leuko-actinorhodin-methylesters, dessen kleinste Formel $C_{16}H_{11}O_2(OCH_3)_5$ nach II aufgelöst werden kann. Allerdings liegen für diese Formel die Kohlenstoff- und Methoxylwerte unserer Verbindung etwas zu niedrig, was wir auf schwer abtrennbare Beimengungen zurückführen. Beim Versuch, das Mol.-Gew. nach Rast in Campher zu bestimmen, trat unter Gelbfärbung Zersetzung ein.

Beider Kuhn-Roth-Oxydation des Actinorhodins entsteht, bezogen auf die C_{16} -Formel, etwa 1 Mol. flüchtiger Säure. Um zu sehen, ob Propionsäure vorliegt, die aus einer Seitenkette des Farbstoffes entstanden sein könnte, haben wir das Destillat der Kuhn-Roth-Oxydation papierchromatographisch mit Propionsäure und Essigsäure verglichen und so eindeutig als Essigsäure identifiziert.

Frühere kryoskopische Mol.-Gew.-Bestimmungen in Phenol hatten für Actinorhodin Werte zwischen 450 und 500 ergeben²⁾, die für die C_{16} -Formel (Mol.-Gew. 317) viel zu hoch sind. Da Actinorhodin eine Säure ist und sich in Phenol schwer löst, war zunächst nicht auszuschließen, daß die gefundenen hohen Werte auf einer Assoziation der Carboxygruppen beruhen. Wir haben die Bestimmungen daher mit Actinorhodin-methylester wiederholt, nachdem zuvor durch Kontrollversuche nochmals festgestellt worden war, daß Naphthazarin in Phenol richtige Werte gibt. Gefunden wurde 566 und 587, während dem Methylester von I das Mol.-Gew. 332 zukommt. Danach kann $C_{16}H_{14}O_7$ nicht die Bruttoformel des Actinorhodins sein.

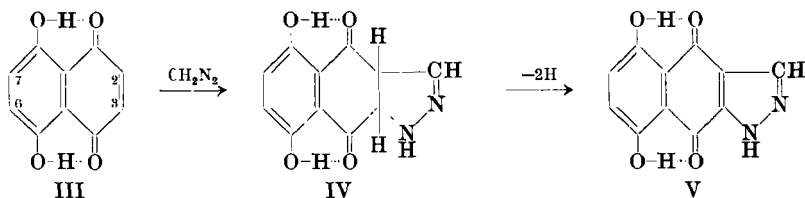
Nach I wäre die nächst größere, für Actinorhodin in Frage kommende Formel $C_{32}H_{26}O_{14}$. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei Verbindungen dieser Größe die Bruttoformel nicht mehr eindeutig aus den Analysen- und Mol.-Gew.-Zahlen abgeleitet werden kann. Neben $C_{32}H_{26}O_{14}$ sind daher auch Formeln wie $C_{32}H_{28-30}O_{14}$, $C_{30}H_{24}O_{13}$ oder $C_{31}H_{26}O_{13}$ in Betracht zu ziehen, die mit den Analysenzahlen des Actinorhodins und seiner Derivate noch leidlich zu vereinbaren sind. Auf jeden Fall muß – der Mol.-Gew.-Bestimmung nach – unser Ester ein Dimethylester sein, für den sich, wenn eine der C_{32} -Formeln gilt, das Mol.-Gew. 660 bzw. 664 und bei Annahme der C_{30} -Formel 620 berechnet. Verglichen damit liegen die gefundenen Werte um 15 bzw. 6% zu niedrig.

Wenn das Mol.-Gew. des Actinorhodins rund doppelt so groß ist wie das der C_{16} -Formel (I), muß der Farbstoff von allen funktionellen Gruppen doppelt soviel enthalten wie Formel I. Damit erhebt sich die Frage, ob diese Verdoppelung auch auf die Naphthazarin-Gruppierung von I auszudehnen ist. Eine Antwort gibt der spektroskopische Vergleich des Actinorhodins mit Naphthazarin. Wie bereits früher mitgeteilt¹⁾, ist das Absorptionsspektrum des Actinorhodins in allen untersuchten Lösungsmitteln dem des Naphthazarins recht ähnlich, nur sind seine Maxima etwas langwelliger und die ϵ_{\max} -

Werte erheblich höher als beim Naphthazarin (Abbild. 2). Wenn Actinorhodin nur eine Naphthazarin-Gruppierung enthielte, und das zweite chinoides System eine andere Struktur hätte, könnten zwar die Absorptionsmaxima ebenfalls etwas langwelliger liegen als beim Naphthazarin, die ϵ_{\max} -Werte aber müßten kleiner sein als bei diesem. Daß sie im Gegenteil die des Naphthazarins um mehr als das Doppelte übertreffen, kann nicht nur als Beweis für die Anwesenheit von zwei Naphthazarin-Systemen angesehen werden, sondern darüber hinaus auch als Argument für deren direkte Verknüpfung gelten. An Stelle von I würde dann, falls $C_{32}H_{26}O_{14}$ die Bruttoformel des Actinorhodins ist, Formulierung XII treten. Bevor wir auf weitere Versuche zur Sicherung dieser Dinaphthazarin-Formel eingehen, sollen Befunde erörtert werden, die den spektroskopischen Nachweis des im Actinorhodin vorliegenden Naphthazarin-Systems durch einen chemischen Beweis ergänzen.

Anlagerung von Diazomethan an Actinorhodin

Wie lange bekannt, addiert sich Diazomethan an Naphthazarin (III) unter Bildung von IV, das in alkalischer Lösung durch Luftsauerstoff zum Dioxy-naphthindazol-chinon V dehydriert wird. V ist im Gegensatz zum tiefroten III gelbrot, hat ein Absorptionsspektrum, das dem des Chinizarins sehr ähnlich ist, und löst sich in wäßrigem Alkali rot.



Nach L. F. Fieser und M. A. Peters⁴⁾ entstehen Naphthindazol-chinone nur dann, wenn im Naphthazarin und seinen Derivaten die C-Atome 2 und 3 bzw. 6 und 7 nicht substituiert sind.

Analytisch kann die Reaktion III \rightarrow V u. U. zum Nachweis von Naphthazarin-Derivaten verwendet werden, wobei ihr positiver Ausfall gleichzeitig zeigt, daß ein Ring des Naphthazarins keine Substituenten trägt. Es war daher von Interesse, ob die Reaktion beim Actinorhodin eintritt. Wie oben gezeigt, kann der Farbstoff und sein Acetat mit Diazomethan so reagieren, daß die Umsetzung auf die Methylierung der Carboxygruppe beschränkt bleibt. In beiden Fällen entstehen aber in erheblicher Menge Nebenprodukte.

Den ersten Hinweis für eine Anlagerung von Diazomethan an das Actinorhodin-Ringsystem brachten die oben erwähnten Versuche, Actinorhodin-acetat in Dioxan zu methylieren, denn die dabei erhaltenen amorphen Produkte waren stickstoffhaltig. Eine eingehendere Untersuchung dieser Reaktion hat dann gezeigt, daß dabei u. a. eine in wäßrigem Alkali rot lösliche Verbindung entsteht, die in organischen Lösungsmitteln gelbgrün fluoresciert, ein charakteristisches, chinizarinähnliches Absorptionsspektrum zeigt und sich demnach zweifellos vom Dioxy-naphthindazol-chinon I ableitet. Bei ihrer Bildung spielen sich, wie wir fanden, folgende Reaktionen ab:

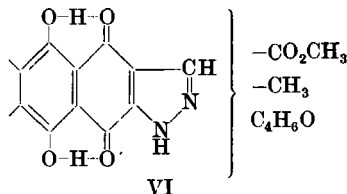
⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **53**, 4080 [1931].

1. Actinorhodin-acetat + Diazomethan \rightarrow Addukt analog IV.
2. Addukt analog IV + Actinorhodin-acetat \rightarrow Naphthindazol-Derivat A + Leuko-actinorhodin-acetat.

Actinorhodin-acetat addiert der Reaktion III \rightarrow V analog Diazomethan und geht dabei in ein Addukt analog IV über, dessen Ringsystem die gleiche Konstitution hat wie V. Noch nicht umgesetztes Actinorhodin-acetat dehydriert das „Addukt analog IV“ zu einem Derivat A des Naphthindazol-chinons V, wobei Actinorhodin-acetat in die Leuko-Verbindung übergeht, die ihrerseits durch Diazomethan methyliert wird. Gleichzeitig erfolgt Methylierung der Carboxygruppen des Actinorhodin-acetates und seiner Folgeprodukte.

Behandelt man das Reaktionsgemisch mit Alkali, so wird noch vorhandenes Addukt analog IV durch Luftsauerstoff zum Naphthindazol-Derivat A dehydriert. Außerdem spalten sich die Acetylreste ab und die unter Einwirkung des Diazomethans entstandenen Estergruppen werden z.Tl. wieder verseift. Um diese Verseifung rückgängig zu machen und damit die chromatographische Reinigung zu vereinfachen, haben wir das Reaktionsprodukt zunächst mit Diazomethan wieder verestert und dann erst an mit Säure vorbehandeltem Kieselgel chromatographiert. Dabei ließ sich in geringer Ausbeute eine gut kristallisierte, orangefarbene Verbindung vom Schmp. 235° abtrennen, die in ihren Eigenschaften, insbesondere ihrem Absorptionsspektrum, dem aus Naphthazarin erhaltenen Dioxy-naphthindazol-chinon V ähnelt. In den gebräuchlichen organischen Solvenzien löst sie sich besser als alle bisher bekannten Actinorhodin-Derivate, so daß eine Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast in Campher durchgeführt werden konnte. Die dabei erhaltenen Werte (404, 418) sowie die Analysenzahlen passen auf $C_{17}H_{13}O_6N_2(OCH_3)$.

Danach muß die neue Verbindung ein Dioxy-naphthindazol-chinon VI sein. Ihre Bildung zeigt, daß Actinorhodin mindestens eine Naphthazarin-Gruppierung enthält und wäre ohne weiteres verständlich, wenn dem Farbstoff Formel I mit einem an C² und C³ bzw. C⁵ und C⁷ unsubstituierten Ring zukäme. Ist Actinorhodin jedoch ein Dinaphthazarin-Derivat XII, so kann aus ihm ein Dioxy-naphthindazol-chinon VI nur dann entstehen, wenn dabei die Bindung zwischen den beiden Naphthazarin-Gruppierungen gelöst wird. Im nächsten Abschnitt angeführte Beobachtungen scheinen uns dafür zu sprechen, daß eine solche Reaktion möglich ist.



Synthese des Dinaphthazarins und sein Vergleich mit Actinorhodin

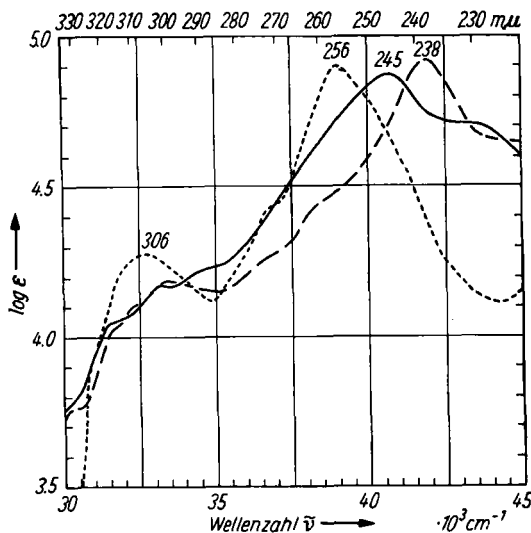
Um auf chemischem Wege nachzuweisen, daß Actinorhodin ein Dinaphthazarin-Derivat ist, haben wir versucht, seinen Stammkohlenwasserstoff zu ermitteln, der nach XII ein Derivat des β,β' -Dinaphthyls (XI) sein müßte. Für diesen Zweck schien die Zinkstaubdestillation oder die Zinkstaubschmelze von vornherein wenig geeignet; denn einmal waren dabei Nebenreaktionen der Substituenten R', R'', R''' und R'''' zu erwarten, und zum anderen mußte man damit rechnen, daß sich das nicht sublimierbare und nicht schmelzende Actinorhodin weitgehend zersetzt, bevor das Zink zur Reaktion kommt. In der

Tat waren bei beiden Verfahren die Ausbeuten an Reduktionsprodukten verschwindend klein, so daß ihre Identifizierung nicht gelang. Actinorhodin gehört zu den Oxychinonen, bei denen die klassischen Methoden zur Ermittlung des Stammkohlenwasserstoffes ihrer rauen Reaktionsbedingungen wegen versagen.

In solchen Fällen hat sich bereits mehrfach ein kürzlich beschriebenes Verfahren⁵⁾ bewährt, das ungleich schonender ist als die oben genannten Methoden. Es besteht darin, das Chinon bzw. Oxychinon durch reduzierende Acetylierung in das Acetylderivat des betr. Hydrochinons überzuführen und dieses spektroskopisch mit geeigneten polycyclischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen zu vergleichen. Diese Arbeitsweise hat auch beim Actinorhodin Erfolg gehabt.

Wie oben beschrieben, entsteht bei der reduzierenden Acetylierung des Actinorhodin-methylesters eine farblose, stark blau fluoreszierende Verbindung. Dieses Leuko-actinorhodin-methylester-acetat wäre, falls unser Farbstoff ein Dinaphthazarin-Derivat XII ist, ein Oktaacetoxy- β,β' -dinaphthyl, das, wie Formel XIIIa zeigt, neben den acht Acetoxygruppen noch die Reste R' , R'' , R''' und R'''' trägt.

Durch Einführung von Acetoxygruppen in aromatische Kohlenwasserstoffe werden deren Absorptionsmaxima in gesetzmäßiger Weise nach Rot verschoben, der für den Kohlenwasserstoff charakteristische Kurvenverlauf bleibt jedoch erhalten⁵⁾. Falls sich R' , R'' , R''' und R'''' spektroskopisch einigermaßen indifferent verhalten und das Leuko-actinorhodin-methylester-acetat ein β,β' -Dinaphthyl-Derivat XIIIa ist, müßte sein Absorptionsspektrum dem des β,β' -Dinaphthyls (XI) ähnlich sein. Tatsächlich ist eine gewisse Ähnlichkeit



Abbild. 1. Absorptionskurven des Leuko-actinorhodin-methylester-acetates ———, Leuko-dinaphthazarin-acetates - - - - und β,β' -Dinaphthyls in Dioxan

⁵⁾ H. Brockmann u. G. Budde, Chem. Ber. 86, 432 [1953].

der Absorptionskurven (Abbild. 1) nicht zu verkennen, doch erschien sie uns nicht groß genug, um daraus mit Sicherheit schließen zu können, daß Leuko-actinorhodin-methylester-acetat ein β,β' -Dinaphthyl-Derivat ist.

Beim Vergleich der beiden Spektren ist zu beachten, daß sich die beiden Naphthalingruppen des β,β' -Dinaphthyls wie beim Diphenyl nahezu koplanar einstellen können. Beim Leuko-actinorhodin-methylester-acetat ist dies, wenn ihm Formel XIIIa zukommt, wegen der beiden zur Ringverknüpfungsstelle o-ständigen Acetoxygruppen nicht mehr möglich, so daß allein schon dieser sterischen Hinderung wegen das Spektrum des Leuko-actinorhodin-methylester-acetates anders sein kann als das des β,β' -Dinaphthyls. Aus diesem Grund schien es zweckmäßig, als Vergleichssubstanz statt β,β' -Dinaphthyl das Leuko-dinaphthazarin-acetat XIII (1.4.5.8.1'.4'.5'.8'-Oktacetoxy- β,β' -dinaphthyl) zu verwenden. Zahl und Stellung seiner Acetoxygruppen ist die gleiche, wie sie der Actinorhodinformel XII nach im Leuko-actinorhodin-ester-acetat XIIIa anzunehmen ist, und auch die sterischen Verhältnisse bei beiden Verbindungen sind gleich oder sehr ähnlich. Ein derartiger Vergleich ließ sich aber nicht ohne weiteres durchführen, weil Dinaphthazarin (IX) noch nicht bekannt war. Wir haben uns daher um die Synthese dieser Verbindung bemüht, zumal auch von ihrem direkten Vergleich mit Actinorhodin wertvolle Aufschlüsse über dessen Konstitution zu erwarten waren.

Für den Aufbau des Dinaphthazarins kamen zwei Wege in Frage: 1. Verknüpfung von zwei Naphthazarin-Ringsystemen oder deren Vorverbindungen oder 2. Angliederung von zwei Chinonringen an zwei bereits miteinander verbundene Hydrochinonringe. Der zweite Weg, eine Erweiterung der Naphthazarin-Synthese von K. Zahn und P. Ochwat⁶⁾, schien uns der bequemere, und so wurde versucht, 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-1.1'-diphenyl (VII) bei Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Maleinsäure-anhydrid (VIII) zu kondensieren. Dabei erhielten wir in sehr geringer Ausbeute eine dunkelrote, kristallisierte Verbindung, die sich in organischen Mitteln schwerer löst als Naphthazarin, im Typ ihres Absorptionsspektrums diesem jedoch sehr ähnlich ist.

Tafel 1. Spektroskopischer Vergleich von Naphthazarin, Dinaphthazarin und Actinorhodin

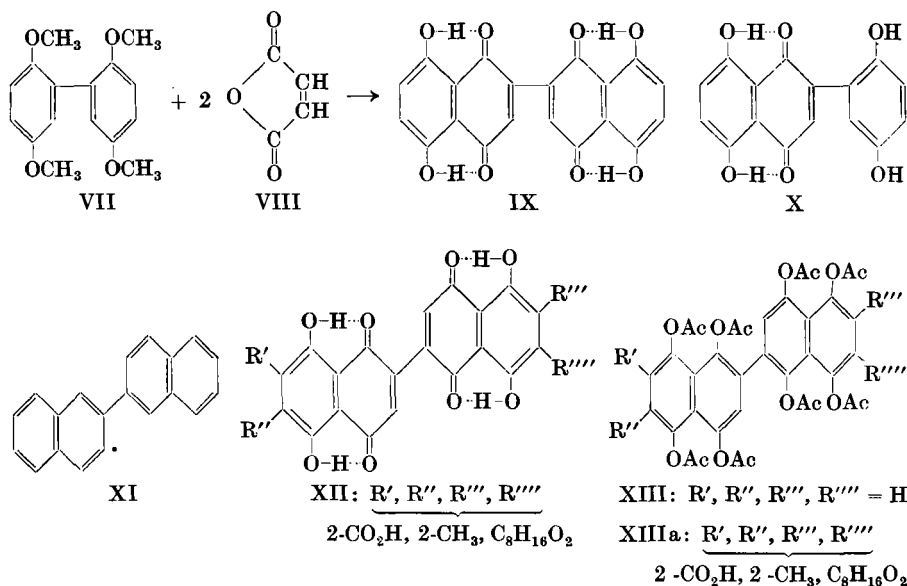
Lösungsmittel	Naphthazarin		Dinaphthazarin		Actinorhodin	
Benzol	566	525 ^{*)}	584	539 ^{*)}	571	530 ^{*)}
					(Ester)	
Dioxan			575	531	560	523
konz. Schwefelsäure	583	543	606	558	621	573
	rot		blau		blau	
2n NaOH	620	570	644	583	641	588
	blau		blau		blau	
Acetanhydrid	564	520	575	531	560	523
Acetanhydrid + Pyroboracetat (kalt)	581	537	612	561	604	552
	rot		blauviolett		blauviolett	
Acetanhydrid + Pyroboracetat (erhitzt)	548	511	590	543	584	543

^{*)} Absorptionsmaxima in $m\mu$, gemessen mit dem Prismenspektroskop.

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 462, 81 [1928].

Mit Acetanhydrid ließ sich die Verbindung in ein gelbes, kristallisiertes Acetat überführen, das sich im Gegensatz zum gelben Naphthazarin-diacetat (Schmp. 195°) ohne zu schmelzen ab 230° zersetzte. Reduzierende Acetylierung lieferte ein farbloses, kristallisiertes, stark blau fluoreszierendes Leukoacetat (XIII), das sich von 270° ab zersetzte.

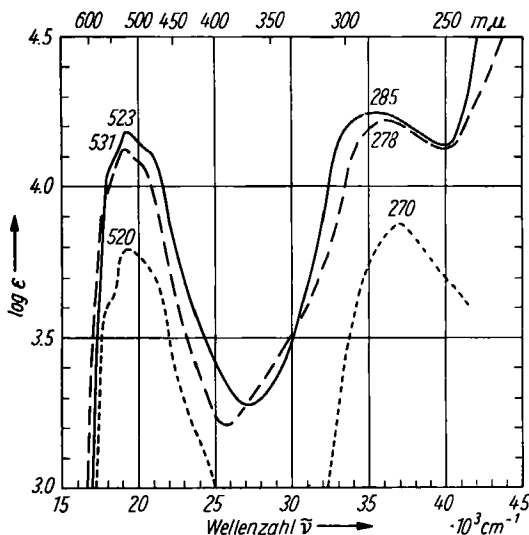
Eigenschaften und Analysenzahlen lassen keinen Zweifel daran, daß unsere rote Verbindung das gesuchte Dinaphthazarin (IX) ist. Als Nebenprodukt entstand eine rote Verbindung, der wir die Konstitution X zuschreiben.



Durch Einwirkung von Diazomethan auf Dinaphthazarin-tetraacetat erhielten wir eine gelbrote, kristallisierte Verbindung, die in ihren Eigenschaften und Absorptionsbanden mit dem aus Naphthazarin gewonnenen Dioxy-naphthindazol-chinon V übereinstimmt. Wenn diese Verbindung ein aus Dinaphthazarin durch Anlagerung von 2 Moll. Diazomethan hervorgegangenes Bisanaphthindazol-chinon wäre, würde sie wahrscheinlich langwelliger absorbieren als das einfache Dioxy-naphthindazol-chinon V. Daß dies nicht der Fall ist, sondern die Verbindung im Absorptionsspektrum mit V übereinstimmt, kann als Hinweis dafür angesehen werden, daß ihre Bildung unter Lösung der beiden Naphthazarin-Systeme erfolgt. Sobald uns ausreichende Mengen von Dinaphthazarin zur Verfügung stehen, soll seine Umsetzung mit Diazomethan eingehender untersucht werden.

Die Absorptionsmaxima des Dinaphthazarins sind in allen Lösungsmitteln langwelliger als die des Naphthazarins (Tafel 1). Obgleich sich die beiden Naphthazarin-Ringsysteme wegen der *o*-Stellung der Chinon-carbonylgruppen nicht koplanar einstellen können, ist offenbar doch eine gewisse Resonanz zwischen beiden möglich. Sie kommt nicht nur in der Lage der Absorptionsmaxima zum Ausdruck, sondern auch in den ϵ_{max} -Werten, die mehr als doppelt so groß sind wie beim Naphthazarin.

Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Dinaphthazarin und Actinorhodin (Tafel 1; Abbild. 2). Im sichtbaren Gebiet sind die Maxima des Dinaphthazarins in allen Lösungsmitteln, ausgenommen konz.



Abbild. 2. Absorptionskurven des Actinorhodins ———, Dinaphthazarins - - - - und Naphthazarins ······ in Dioxan

Schwefelsäure, etwas langwelliger als die des Actinorhodins. Im UV-Gebiet dagegen hat Actinorhodin in Dioxan eine Bande bei 285 $m\mu$, während die entsprechende des Dinaphthazarins kurzwelliger bei 278 $m\mu$ liegt. Besonders hervorzuheben ist der geringe Unterschied in den ϵ_{\max} -Werten sowie die Ähnlichkeit im Verhalten gegenüber Pyroboracetat; die Absorptionsmaxima der Acetanhydridlösung werden auf Zugabe von Pyroboracetat unter Farbumschlag nach Violett zunächst langwelliger und dann nach Erwärmen bei beiden Verbindungen um fast den gleichen Betrag wieder kurzwelliger. Auch beim Naphthazarin tritt diese Verschiebung der Banden nach Rot ein, doch ist hier längeres Erhitzen erforderlich.

Die Ähnlichkeit in den Eigenschaften des Dinaphthazarins und Actinorhodins findet ihre Parallele in der Ähnlichkeit zwischen dem Leukoacetat des Dinaphthazarins (XIII) und dem des Actinorhodin-methylesters. Beide Verbindungen sind farblos, fluorescieren im festen Zustand sowie in Lösung blau, zersetzen sich gegen 300° und stimmen in ihren Absorptionskurven (Abbild. 1) weitgehend überein. Danach scheint uns sicher, daß Leuko-actinorhodin-methylester-acetat ein Derivat des Oktaacetoxy- β,β' -dinaphthyls (XIII) und Actinorhodin dementsprechend ein Abkömmling des Dinaphthazarins ist.

Zu klären bleibt dann noch die Struktur und Stellung der Substituenten R' , R'' , R''' und R'''' . Da im sichtbaren Gebiet die Maxima des Actinorhodins etwas kurzwelliger sind als die des Dinaphthazarins, wirken diese Substituenten offensichtlich schwach hypsochrom, d.h. die beiden Carboxygruppen des Actinorhodins sind sicher nicht direkt mit dem Ringsystem verknüpft, und ebensowenig können in den Substituenten Doppelbindungen vorhanden sein, die mit den Ringen konjugiert sind⁷⁾.

⁷⁾ Da sich zwischen $C_{32}H_{30}O_{14}$ und $C_{32}H_{28}O_{14}$ bzw. $C_{32}H_{26}O_{14}$ noch nicht entscheiden läßt, könnten die Substituenten Doppelbindungen enthalten.

Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß sich zwei Naphthazarin-Moleküle in alkalischem Milieu durch Luftsauerstoff oxydativ zu Dinaphthazarin verknüpfen lassen. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß auf gleichem oder ähnlichem Wege Actinorhodin aus zwei Molekülen ein und desselben Naphthazarin-Derivates entsteht und seine Substituenten infolgedessen in beiden Hälften des Moleküls gleiche Struktur haben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemie sowie den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, danken wir für großzügige Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Methylierung des Actinorhodins mit Diazomethan: 200 mg Actinorhodin wurden in überschüssiger Äther-Diazomethan-Lösung 4 Stdn. geschüttelt, wobei die Hauptmenge ungelöst blieb. Das von der orangefarbenen Ätherlösung abfiltrierte Rohprodukt (160 mg) wurde im Extraktor mit Äther, Aceton und schließlich mit Benzol ausgezogen. Der aus der Benzollösung in feinen roten Nadeln auskristallisierende Ester wurde nochmals im Extraktor aus Benzol umkristallisiert.

$C_{17}H_{16}O_7$ (332.3) Ber. C 61.44 H 4.85 OCH_3 9.35 $C-CH_3$ 4.52

Gef. C 61.42 H 4.55 OCH_3 9.45 $C-CH_3$ 4.7 Mol.-Gew. 566, 587*)

*) kryoskopisch in Phenol.

Actinorhodin-methylester-acetat: In 20 ccm trockenes Chloroform wurde mit Stickstoff verdünntes, über Kaliumhydroxyd getrocknetes Diazomethan (aus 0.5 g Nitroso-methylharnstoff) eingeleitet. Diese Lösung gab man bei -20° zu einer Suspension von 250 mg Actinorhodin-acetat²⁾ in 40 ccm trockenem Chloroform. Als nach 15 Min. alles gelöst und aus einer Probe mit Hydrogencarbonat-Lösung nichts mehr auszuschütteln war, wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Aus der Benzollösung des Rückstandes kristallisierte Actinorhodin-methylester-acetat in hellgelben Nadeln (170 mg), die sich, ohne zu schmelzen, ab 270° zersetzten. Die Verbindung ist unlöslich in Äther und Methanol, mäßig löslich in Benzol und Chloroform. Von 2*N*-NaOH wird sie erst beim Erhitzen mit blauer Farbe aufgenommen, wobei Verseifung zu Actinorhodin eintritt.

$C_{21}H_{20}O_9$ (416.4) Ber. C 60.57 H 4.85 OCH_3 7.46 $2CH_3CO$ 20.7

Gef. C 60.95 H 4.81 OCH_3 7.31 $2CH_3CO$ 21.9

Actinorhodin-methylester-benzoat: Eine Suspension von 50 mg Actinorhodin-methylester in 3 ccm Pyridin versetzte man mit einer Lösung von 0.3 ccm Benzoylchlorid in 1 ccm Pyridin. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. war eine gelbe Lösung entstanden, die 40 Stdn. bei 20° gehalten und dann i. Vak. eingedampft wurde. Den Rückstand nahm man in Chloroform auf, wusch die Lösung mit verd. Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und engte i. Vak. auf 5 ccm ein. Auf Zugabe der gleichen Menge Methanol fiel das Benzoylderivat aus. Ausb. 50 mg. Das Rohprodukt löste man in 40 ccm warmem Benzol und versetzte mit 100 ccm Methanol, worauf das Benzoat in feinen, hellgelben Nadeln auskristallisierte, die sich gegen 300° zersetzten. Sie waren unlöslich in Äther, Aceton, Methanol, löslich in Benzol und Chloroform.

$C_{31}H_{24}O_9$ (540.5) Ber. C 68.88 H 4.48 OCH_3 5.75 Gef. C 69.53 H 4.44 OCH_3 6.34

Leuko-actinorhodin-methylester-acetat: Zu einer Suspension von 130 mg Actinorhodin-methylester in 7 ccm Pyridin gab man eine Lösung von 2.5 ccm Acetanhydrid in 3 ccm Pyridin. Als sich nach 24 Stdn. alles gelöst hatte, versetzte man in 3 Anteilen mit insgesamt 800 mg Zinkstaub und schüttelte, bis die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt war. Dann wurde vom Zinkstaub abfiltriert, dieser mit Eisessig gewaschen, die mit dem Eisessig vereinte Reaktionslösung i. Vak. vom Pyridin befreit und das zurückgebliebene Acetanhydrid mit 50 ccm Wasser verseift. Den dabei

ausgefallenen, fast farblosen Niederschlag wusch man mit Wasser, löste nach Trocknen in wenig Benzol und versetzte mit der 10fachen Menge Methanol. Das auskristallisierte Reduktionsprodukt wurde zweimal aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Man erhielt es so in farblosen Prismen (38 mg), die sich gegen 300° zersetzten. Die Verbindung ist gut löslich in Chloroform, Eisessig, Aceton, mäßig in Benzol und unlöslich in Äther und Petroläther. Von wäßrigem Alkali wird das Reduktionsprodukt erst in der Wärme allmählich mit blauer Farbe aufgenommen.

$C_{25}H_{26}O_{11}$ (502.5) Ber. C 59.76 H 5.22 OCH_3 6.18 $4CH_3CO$ 34.3 5 $C-CH_3$ 14.9
Gef. C 59.39 H 5.24 OCH_3 6.85 $4CH_3CO$ 36.0 5 $C-CH_3$ 14.3

Acetylierung von Actinorhodin-methylester: Eine Suspension von 100 mg Actinorhodin-methylester in 6 ccm Pyridin wurde mit einer Lösung von 0.5 ccm Acetanhydrid in 4 ccm Pyridin versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dabei löste sich der Ester allmählich auf. Auf Zusatz von 7 ccm Methanol zur dunkelbraunen Reaktionslösung kristallisierte das Acetat in hellgelben Nadeln aus (68 mg). Zur Reinigung wurde aus Eisessig-Methanol umkristallisiert.

Reduzierende Methylierung des Actinorhodins: In einem mit aufgesetztem Tropftrichter versehenen Schliffkolben, der sich auf einer Schüttelmaschine befand und durch einen seitlichen Ansatz mit einer Anlage zur Evakuierung und Füllung mit Wasserstoff verbunden war, wurde eine Lösung von 500 mg Actinorhodin in 120 ccm 3*N* NaOH mit 800 mg Natriumdithionit versetzt. Die zunächst blaue Lösung wurde beim Schütteln unter Wasserstoff innerhalb kurzer Zeit gelb. Durch den Tropftrichter gab man nun 10 mal in Abständen von $\frac{1}{4}$ Stde. je 3 ccm Dimethylsulfat in das Reaktionsgefäß, wobei nach jeder Zugabe auf 80° erhitzt und geschüttelt wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde angesäuert und die Reaktionslösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach Verdampfen der Chloroformlösung hinterbliebene, in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat lösliche Reaktionsprodukt nahm man in Äther auf und methylierte mit Diazomethan. Nach Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand in Chloroform, das 5% Essigester enthielt, gelöst und die Lösung durch eine Säule von gesäuertem Aluminiumoxyd filtriert. Dabei blieben die nicht reduzierten bzw. nicht methylierten Anteile des Reaktionsproduktes, die allerdings die Hauptmenge darstellten, an der Säule haften, während das ausmethylierte Leuko-actinorhodin farblos durch die Säule lief. Das Eluat verdampfte man, nahm den Rückstand in wenig Benzol auf und versetzte die Lösung langsam mit Methanol bis zur Abscheidung eines flockigen Niederschlages. Dieser wurde abzentrifugiert und verworfen. Aus der Mutterlauge schieden sich nach einigen Stunden große, farblose Prismen vom Schmp. 258–260° (Kofler-Block) ab. Ausbeute nach nochmaligem Umkristallisieren 30 mg.

Das Reduktionsprodukt (II) ist gut löslich in Benzol und Chloroform, mäßig löslich in Äther und Aceton, unlöslich in Methanol und Petroläther.

$C_{21}H_{28}O_7$ (390.4) Ber. C 64.60 H 6.71 $5OCH_3$ 39.7 Gef. C 63.72 H 6.47 $5OCH_3$ 38.0

Anlagerung von Diazomethan an Actinorhodin-acetat: Eine Lösung von 100 mg Actinorhodin-acetat in 20 ccm Dioxan wurde mit einer alkalifreien Ätherlösung von Diazomethan (aus 0.3 g Nitroso-methylharnstoff) vermischt. Nach 3 Stdn. wurde die nun graublau fluoreszierende Lösung mit 100 ccm Äther verdünnt, mit angesäuertem Wasser gewaschen und dreimal mit n_{10} NaOH ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung färbte sich rot, während die Ätherlösung eine schwach gelbe Farbe behielt und im UV-Licht blau fluoreszierte. Den beim Ansäuern der alkalischen Lösung ausfallenden braunen Niederschlag trocknete man, suspendierte ihn in Chloroform und versetzte mit äther. Diazomethan-Lösung. Nach 1 Stde. (der Niederschlag war inzwischen in Lösung gegangen) wurde mit 0.1*N* NaOH ausgeschüttelt, wobei wiederum ein gelber Anteil im Äther zurückblieb. Den aus der alkalischen Lösung beim Ansäuern ausgefallenen Niederschlag trocknete man, suspendierte ihn erneut in Chloroform, versetzte mit äther. Diazomethan-Lösung und schüttelte, bis sich alles gelöst hatte. Anschließend verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Chloroform auf und gab die Lösung durch eine Säule von gesäuertem Kieselgel (Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld, Körnung 0.15–0.30 mm). Das beim Nachwaschen mit Chloroform (enthaltend 0.5%

Methanol oder 5% Essigester) gewonnene, im UV-Licht stark gelbgrün fluoreszierende Eluat wurde i. Vak. verdampft. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton-Chloroform-Methanol in orangefarbenen Blättchen vom Schmp. 235° (Kofler-Block, korrig.). Ausb. 14 mg Dioxy-naphthindazol-chinon VI. Gut löslich in Chloroform und Benzol, mäßig löslich in Äther und Aceton, fast unlöslich in Methanol.

$C_{18}H_{16}O_7N_2$ (372.0) Ber. C 58.07 H 4.33 O 30.08 N 7.52 OCH_3 8.33

Gef. C 58.54 H 4.64 O 29.07 N 7.34 OCH_3 7.80

Mol.-Gew.*) Gef. 404, 418

*) nach Rast in Campher.

Synthese des Dinaphthazarins (IX): Aus Hydrochinon-dimethyläther (dargestellt aus Hydrochinon mit Dimethylsulfat) wurde durch Behandlung mit Quecksilberoxyd und Jod der Jod-hydrochinon-dimethyläther bereitet³⁾, den man durch Erhitzen mit Kupferpulver auf 260°⁹⁾ in 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-diphenyl überführte.

In eine Schmelze von 10 g Aluminiumchlorid und 4 g Natriumchlorid trug man bei 180° unter Rühren eine geschmolzene Mischung von 0.5 g 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-diphenyl (VII) und 1 g Maleinsäure-anhydrid ein, wobei die Temperatur auf 210° stieg und die Schmelze sich violett färbte. Nachdem man das Gemisch 7 Min. bei 210° gehalten hatte, ließ man unter Rühren erkalten und kochte die zerkleinerte Schmelze so oft mit konz. Salzsäure aus, bis die Auszüge nicht mehr rot gefärbt waren. Der fast schwarze Rückstand wurde im Extraktor mit Benzol ausgezogen.

Aus dem Benzolextrakt schied sich das Dinaphthazarin (IX) in dunkelroten Nadeln ab, die sich ohne zu schmelzen von 270° ab zersetzten.

Dinaphthazarin wird von Petroläther, Äther, Methanol, Wasser und wäßrigem Natriumhydrogencarbonat nicht aufgenommen. Es ist wenig löslich in Aceton, Eisessig und Acetanhydrid, mäßig löslich in Chloroform, Benzol, Dioxan und Pyridin. WäBr. Alkali und Natriumcarbonat nehmen den Farbstoff mit blauer Farbe auf.

$C_{20}H_{10}O_8$ (378.3) Ber. C 63.50 H 2.67 Gef. C 63.68 H 2.74

197. Hermann Stetter und Ernst-Egon Roos: Zur Kenntnis der makrocyclischen Ringsysteme, II. Mitteil.¹⁾: Über die Bis-[N,N'-alkylen-benzidine]

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 31. Mai 1955)

Durch direkte Kondensation von N,N'-Ditosyl-benzidin mit Äthylenbromid, 1.3-Dibrom-propan und 1.4-Dibrom-butan in Dimethylformamid nach dem Verdünnungsprinzip konnten die makrocyclischen Verbindungen Bis-[N,N'-ditosyl-N,N'-äthylen-benzidin], Bis-[N,N'-ditosyl-N,N'-trimethylen-benzidin] und Bis-[N,N'-ditosyl-N,N'-tetramethylen-benzidin] erhalten werden. Die aus diesen Verbindungen durch Verseifung erhaltenen freien cyclischen Basen bilden mit Lösungsmitteln im Falle des Bis-[N,N'-trimethylen-benzidins] und des Bis-[N,N'-tetramethylen-benzidins] Moleküleinschlußverbindungen, während in Übereinstimmung mit der Modellbetrachtung solche Einschlußverbindungen mit Bis-[N,N'-äthylen-benzidin] nicht beobachtet werden.

In der I. Mitteilung¹⁾ dieser Reihe konnten, ausgehend von N,N'-Ditosyl-äthylendiamin und N,N'-Ditosyl-p-phenylendiamin (Tosyl = p-Toluolsulfonyl), hochgliedrige Ringsysteme mit 4 Ring-Stickstoffatomen nach dem Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzip erhalten werden.

⁸⁾ H. Kauffmann u. I. Fritz, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 4413 [1908].

⁹⁾ F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. **332**, 68 [1904].

¹⁾ I. Mitteil.: H. Stetter u. E.-E. Roos, Chem. Ber. **87**, 566 [1954].