

ZIRKULARDICHROISMUS VON PYRROMYCINONEN, RHODOMYCINONEN UND ISORHODOMYCINONEN

H. BROCKMANN JR. und M. LEGRAND

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris VII

(Received 6 October 1962)

Zusammenfassung—Durch Messungen des Zirkulardichroismus verschiedener Pyrromycinone, Rhodomycinone, Isorhodomycinone und ihrer Derivate kann gezeigt werden, dass alle diese Farbstoffe an ihren Asymmetriezentren die gleiche absolute Konfiguration besitzen. Auf Grund dieser Messungen und einiger chemischer Untersuchungen wird ein Formelvorschlag für die relative Stereochemie der Verbindungen gemacht.

Abstract—By measurements of the circular dichroism of various pyrromycinones, rhodomycinones, isorhodomycinones, and their derivatives could be shown that all these pigments have the same absolute configuration at their asymmetric centers. Based on these measurements and on some chemical examinations a formula for the relative stereochemistry of the compounds is suggested.

PYRROMYCINONE, Rhodomycinone und Isorhodomycinone sind gelbrote oder rote Hydroxyanthrachinon-Farbstoffe, die aus Mycel und Kulturlösung zahlreicher *Streptomyces*-Arten isoliert wurden. Einige dieser Verbindungen sind Aglycone von Antibiotika. So liefern zum Beispiel Rhodomycine bei saurer Hydrolyse β - und γ -Rhodomycinon,^{1,2,3} während ϵ -Pyrromycinon der Chromophor von Pyrromycin,⁴ Cinerubin A und B⁵ und Rutilantin^{6,7} ist. Die meisten dieser Farbstoffe konnten in ihrer Konstitution in den letzten Jahren aufgeklärt werden und bei einigen von ihnen wurde auch optische Aktivität nachgewiesen.^{1,8,9} Messungen der optischen Drehung waren jedoch wegen der starken Farbigkeit nur bei Wellenlängen über 620 m μ oder nur von Acetyl- und Methylderivaten möglich. Die dabei erhaltenen Ergebnisse erlaubten keinerlei Aussagen über die Stereochemie der Verbindungen. Ein Versuch, die Rotationsdispersions-Kurven der Farbstoffe oder ihrer Acetate aufzunehmen, scheiterte an ihren zu hohen Extinktionskoeffizienten.¹⁰ Dagegen lieferten Messungen des Zirkulardichroismus, wie wir fanden, eine Reihe sehr charakteristischer Spektren, über die hier berichtet werden soll.

- ¹ H. Brockmann und B. Franck, *Chem. Ber.* **88**, 1792 (1955).
- ² H. Brockmann und E. Spohler, *Naturwiss.* **48**, 716 (1961).
- ³ H. Brockmann und Th. Waehneldt, *Naturwiss.* **48**, 717 (1961).
- ⁴ H. Brockmann und W. Lenk, *Chem. Ber.* **92**, 1904 (1959).
- ⁵ L. Etlinger, E. Gäumann, R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und Z. Zähner, *Chem. Ber.* **92**, 1867 (1959).
- ⁶ W. D. Ollis, I. O. Sutherland und J. J. Gordon, *Tetrahedron Letters* Nr. 16, 17 (1959).
- ⁷ H. Brockmann, H. Brockmann jr., J. J. Gordon, W. Keller-Schierlein, W. Lenk, W. D. Ollis, V. Prelog und I. O. Sutherland, *Tetrahedron Letters* Nr. 8, 25 (1960).
- ⁸ H. Brockmann und W. Lenk, *Chem. Ber.* **92**, 1880 (1959).
- ⁹ H. Brockmann und P. Boldt, *Chem. Ber.* **94**, 2174 (1961).
- ¹⁰ Herrn Prof. Dr. C. Djerassi danken wir für seine Bemühungen.

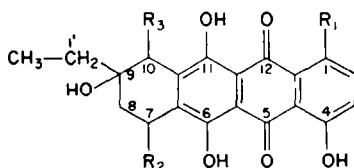
Zirkulardichroismus nennt man die Erscheinung, dass asymmetrische Chromophore, oder solche, die sich in einer asymmetrischen Umgebung befinden, rechts- und linkszirkular polarisiertes Licht verschieden stark absorbieren. Der Zirkulardichroismus ist ebenso wie das optische Drehungsvermögen eine Folge der Wechselwirkung des elektromagnetischen Feldes von polarisiertem Licht mit der asymmetrischen Bewegung der Elektronen eines asymmetrischen Chromophors.

Kürzlich gelang es Grosjean und Legrand^{11,12} einen Apparat zu konstruieren, mit dem es möglich ist, die Extinktionsunterschiede optisch aktiver Verbindungen für links- und rechtszirkular polarisiertes Licht bei verschiedenen Wellenlängen zwischen 220 und 600 m μ kontinuierlich zu messen. Die Schwierigkeit solcher Messungen liegt darin, dass diese Extinktionsdifferenz im Verhältnis zur Extinktion sehr klein ist. Bezeichnet man die molaren Extinktionskoeffizienten für links- und rechtszirkular polarisiertes Licht mit ϵ_l und ϵ_r , so ist die Grösse des Zirkulardichroismus als $\Delta\epsilon = \epsilon_l - \epsilon_r$ definiert. Der dichroitische Effekt, d.h. das Verhältnis $\Delta\epsilon/\epsilon$ lag bei unseren Verbindungen in der Grössenordnung 1:2000 bis 1:5000. Es mag zum Vergleich angeführt werden, dass bei Steroidketonen, an denen die ersten Messungen dieser Art durchgeführt wurden, das Verhältnis $\Delta\epsilon/\epsilon$ etwa 1:100 ist.¹²

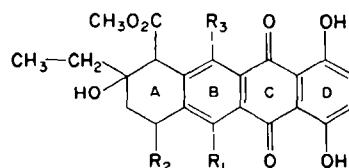
In Tabelle 1 sind die Strukturformeln der von uns untersuchten Substanzen und die entsprechenden Literaturzitate angegeben. Abbildung 1 zeigt die gemessenen Zirkulardichroismus-Spektren in ihrem charakteristischen Bereich. Jede Kurve wurde dreimal gemessen, womit für die $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ -Werte eine Genauigkeit von etwa 10 Prozent erreicht wurde.

TABELLE I

Substanz	Strukturformel			Lit.
β -Rhodomycinon	I	$R_1 = H$,	$R_2 = OH$,	13
γ -Rhodomycinon	II	$R_1 = H$,	$R_2 = H$,	13
δ -Rhodomycinon	IX	$R_1 = H$,	$R_2 = OH$,	14
ε -Rhodomycinon	III	$R_1 = H$,	$R_2 = OH$,	15
ζ -Rhodomycinon	IV	$R_1 = H$,	$R_2 = H$,	15
ε -Isorhodomycinon	V	$R_1 = OH$,	$R_2 = OH$,	9
ζ -Isorhodomycinon	VI	$R_1 = OH$,	$R_2 = H$,	9
ε -Pyrromycinon	VII	$R_1 = OH$,	$R_2 = OH$,	7, 8
ζ -Pyrromycinon	VIII	$R_1 = OH$,	$R_2 = H$,	8, 16
ζ -Pyrromycinon-P ₂ O ₅ -Produkt	X	$R_1 = OH$,	$R_2 = H$,	8, 16
ζ -Pyrromycinon-PTS-Produkt	XI			16



I - VI



VII - IX

¹¹ M. Grosjean und M. Legrand, *C.R. hebd. Séance Acad. Sci.* **251**, 2150 (1960).

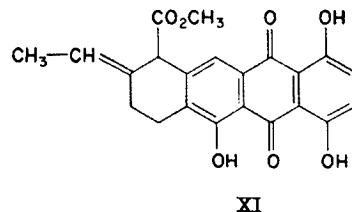
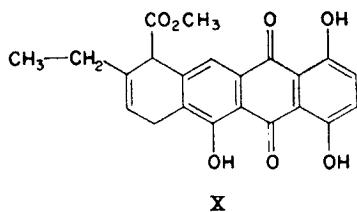
¹² L. Velluz und M. Legrand, *Angew. Chem.* **73**, 603 (1961).

¹³ H. Brockmann und J. Niemeyer, *Naturwiss.* **48**, 570 (1961).

¹⁴ H. Brockmann und H. Brockmann jr., unveröffentlicht.

¹⁵ H. Brockmann und H. Brockmann jr., *Chem. Ber.* **94**, 2681 (1961).

¹⁶ H. Brockmann und W. Lenk, *Naturwiss.* **47**, 135 (1960).



Das erste wichtige Ergebnis unserer Messungen ist der bisher noch nicht erbrachte Nachweis der optischen Aktivität von γ -, δ -, ϵ -, ζ -Rhodomycinon, ζ -Isorhodomycinon und ζ -Pyrromycinon-PTS-Produkt.

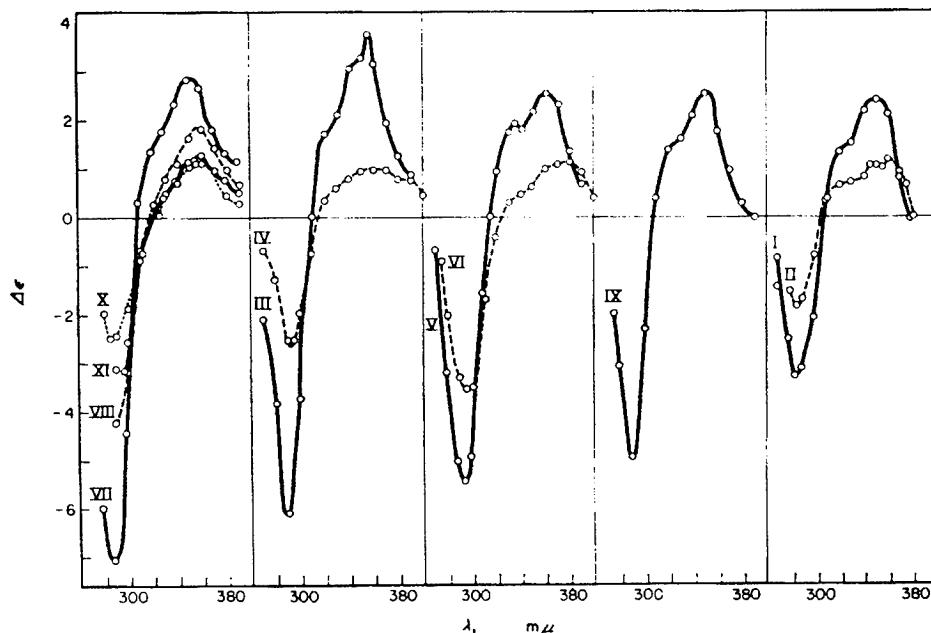


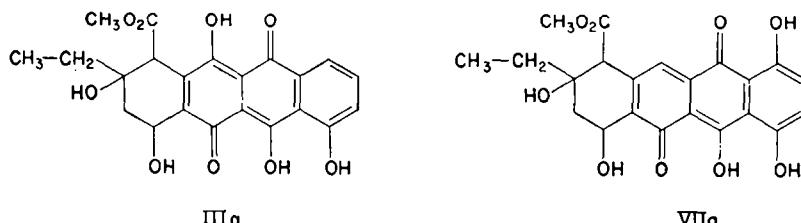
ABB. 1: Zirkulardichroismus-Spektren von Pyrromycinonen, Rhodomycinonen und Isorhodomycinonen in Dioxan. (Die römischen Zahlen sind die Formelziffern der Tabelle 1)

Der beobachtete Dichroismus ist auffällig gross. Das könnte möglicherweise auf eine Deformation des Hydroxyanthrachinon-Chromophors zurückzuführen sein, die durch die Halbsesselform des ankondensierten Ringes A hervorgerufen wird. Solche Deformationen verursachen, wie man aus Untersuchungen an α,β -ungesättigten Ketonen und Vitamin B₁₂ weiß,¹⁷ sehr starke dichroitische Effekte. Dass in unserem Falle offenbar keine Chromophor deformationen den Dichroismus bewirken, geht einmal aus dem Vergleich der gemessenen Kurven von ζ -Pyrromycinon-P₂O₅-Produkt (X) und ζ -Pyrromycinon-PTS-Produkt (XI) hervor, denn hier müssten eventuelle Deformationen sicher verschieden gross sein und die Zirkulardichroismus-Spektren stärker beeinflussen, zum anderen lassen sich alle untersuchten Verbindungen sowohl aus *Stuart-Briegleb-Kalotten* als auch aus *Dreiding*-Modellen völlig spannungsfrei aufbauen.

¹⁷ M. Legrand und R. Viennet, *C.R. hebdo. Séance Acad. Sci.* **254**, 322 (1962); *Bull. Soc. Chim.* 1435 (1962).

Um nun aus den gemessenen Spektren und ihrer Gleichartigkeit auf eine gleiche Konfiguration und Konstellation des Ringes A aller untersuchten Farbstoffe schliessen zu können, muß eine wichtige Voraussetzung erfüllt sein: Der Chromophor aller Verbindungen muss der Gleiche sein.

Für Rhodomycinone und Pyromycinone ist der tautomere Anteil *o*-chinoider Strukturen, wie sie in IIIa und VIIa für ϵ -Rhodomycinon und ϵ -Pyrromycinon formuliert sind, in unpolaren Lösungsmitteln sicher sehr klein, denn die Absorptionspektren in Chloroform bzw. Dioxan von δ - und ϵ -Rhodomycinon (IX und III) und ϵ -Pyrromycinon (VII) sind im sichtbaren und UV-Gebiet deckungsgleich, was bei einem grösseren Anteil von Strukturen wie IIIa und VIIa sicher nicht der Fall wäre.



Dass auch 1,4,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon in unpolaren Lösungsmitteln (Chloroform bzw. Dioxan) praktisch nur als *p*-Chinon vorliegt, geht nach Brockmann und Brockmann jr.¹⁴ aus Vergleichen der Absorptionsspektren von Di- und Tetra- α -hydroxychinonen linear kondensierter aromatischer Kohlenwasserstoffe hervor. Der Chromophor der Isorhodomycinone unterscheidet sich also von dem der Rhodomycinone und Pyromycinone nur durch eine zusätzliche phenolische Hydroxygruppe. Das wirkt sich im Absorptionsspektrum deutlich auf die Lage der langwelligen Banden aus, nur unwesentlich aber auf die Bande ($\epsilon \sim 10\,000$) mit einem Maximum zwischen 295 und 305 m μ , die im Absorptionsspektrum der Isorhodomycinone, Rhodomycinone und Pyromycinone nahezu die gleiche Lage und Extinktion hat. Im folgenden sollen nun die Einflüsse der einzelnen Asymmetriezentren auf den diese Bande hervorruenden Teilchromophor, der offenbar in allen untersuchten Verbindungen der Gleiche ist, diskutiert werden.

Im Bereich zwischen 270 und 390 m μ zeigen alle gemessenen Zirkulardichroismus-Spektren einen charakteristischen, S-förmigen Verlauf. Dieser kann, wie die Spektren von ζ -Pyrromycinon- P_2O_5 -Produkt (X) und ζ -Pyrromycinon-PTS-Produkt (XI) zeigen, ausschliesslich durch das Asymmetriezentrum an C-10 hervorgerufen werden. Eine Konfigurationsumkehr an diesem Kohlenstoffatom müsste eine völlige Inversion des Zirkulardichroismus zur Folge haben. ζ -Pyrromycinon (VIII) hat außer dem Asymmetriezentrum an C-10 noch *ein* weiteres an C-9 und ϵ -Pyrromycinon (VII) außer dem an C-10 *zwei* weitere an C-9 und C-7. Dennoch haben ihre Zirkulardichroismus-Kurven den gleichen, charakteristischen Verlauf wie die von X und XI. Wie ein Vergleich der Spektren von VII, VIII, X und XI zeigt, ändert sich nur die Amplitude der Kurven, und zwar wird sie mit der Zahl der Asymmetriezentren grösser. Aus diesem Ergebnis kann man mit Sicherheit schließen, dass alle Verbindungen mit einer Carbomethoxygruppe an C-10 an diesem Kohlenstoffatom die gleiche absolute Konfiguration besitzen.

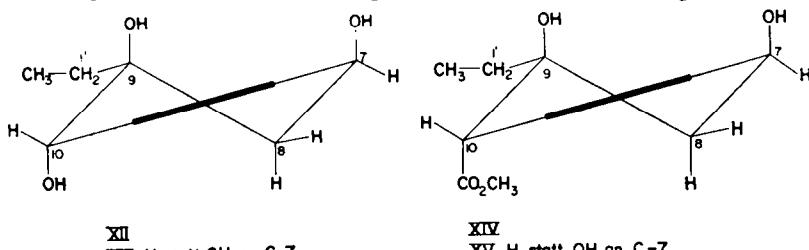
Wie sich weiterhin ergab, zeigen die Farbstoffe, die an C-7 eine Hydroxygruppe tragen [β -Rhodomycinon (I), ϵ -Rhodomycinon (III), ϵ -Isorhodomycinon (V) und

ϵ -Pyrromycinon (VII)], einen viel stärkeren Zirkulardichroismus als ihre Reduktionsprodukte [γ -Rhodomycinon (II), ζ -Rhodomycinon (IV), ζ -Isorhodomycinon (VI) und ζ -Pyrromycinon (VIII)], denen diese Hydroxygruppe fehlt. Daraus folgt, dass I, III, V, und VII auch an C-7 die gleiche Konfiguration haben. Über die Konfiguration des δ -Rhodomycinons (IX) an C-7 kann man, da ein 7-Desoxy- δ -rhodomycinon nicht bekannt ist, nur Vermutungen anstellen; seine $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ -Werte sind etwas niedriger als die des ϵ - jedoch deutlich höher als die des ζ -Rhodomycinons. In diesem Falle könnte durch das Fehlen einer peri-ständigen Hydroxygruppe an C-6 der dichroitische Einfluss des Asymmetriezentrums an C-7 schwächer werden, was dafür spräche, dass auch im δ -Rhodomycinon die Konfiguration an C-7 die gleiche ist wie in den übrigen Farbstoffen mit einer Hydroxygruppe an diesem Kohlenstoffatom.

Wenn die absolute Konfiguration an C-7 und C-10 in den ϵ - und ζ -Pyrromycinonen, δ -, ϵ -, ζ -Rhodomycinonen sowie ϵ - und ζ -Isorhodomycinonen, wie oben gezeigt wurde, gleich ist, liegt die Annahme nahe, dass auch an C-9 alle gleich konfiguriert sind. Dieses lässt sich aus den gemessenen Kurven jedoch nicht ableiten.

Der Einfluss eines Asymmetriezentrums an C-9 auf den Zirkulardichroismus ist sicher nicht stark, denn die Entfernung von C-9 zum chromophoren System ist grösser als die der beiden anderen Asymmetriezentren. Die Grösse dieses Einflusses lässt sich etwa abschätzen, wenn man die Spektren von ζ -Pyrromycinon (VIII) und ζ -Pyrromycinon-PTS-Produkt (XI) miteinander vergleicht. Das Spektrum von ζ -Pyrromycinon- P_2O_5 -Produkt (X) ist für einen solchen Vergleich weniger gut geeignet, da sich die Konstellation des Ringes A in X von der der übrigen Pyrromycinone erheblich unterscheidet.

Beziehen sich alle bisherigen Deutungen der Zirkulardichroismus-Spektren nur auf einen Vergleich der Stereochemie von Pyrromycinonen, Rhodomycinonen und Iso-rhodomycinonen, so lässt sich darüber hinaus aus den Kurven von β - und γ -Rhodomycinon auch etwas über die relative Konfiguration innerhalb des Moleküls aussagen. Die Tatsache, daß die $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ -Werte von β -Rhodomycinon (I) fast doppelt so gross sind wie die von γ -Rhodomycinon (II), kann man, da der Einfluss von C-9 auf den Zirkulardichroismus gering ist, nur dadurch erklären, dass die beiden sekundären aliphatischen Hydroxygruppen des β -Rhodomycinons an C-7 und C-10 in Bezug auf den Chromophor sterisch gleich angeordnet sind, mit anderen Worten, dass eine der Hydroxygruppen oberhalb, die andere unterhalb der Ringebene liegt. Da für β - und γ -Rhodomycinon schon früher aus dem Verhalten bei der Perjodsäure-Oxydation auf eine *trans*-Stellung der Hydroxygruppen an C-9 und C-10 geschlossen wurde,¹⁸ kann man nun für Ring A des β - und γ -Rhodomycinons die Stereoformeln XII und XIII aufstellen, die jedoch noch keine Aussagen über die absolute Konfiguration machen.¹⁹



¹⁸ J. Niemeyer, Diplomarbeit 1961, Göttingen.

¹⁹ Der fettgedruckte Strich bedeutet die Verknüpfungsstelle zum aromatischen Ring B.

Auch für ϵ - und ζ -Pyrromycinon, δ -, ϵ -, ζ -Rhodomycinon, ϵ - und ζ -Isorhodomycinon lassen sich entsprechende Stereoformeln (XIV und XV), aufstellen. Aus chemischen Untersuchungen am ζ -Pyrromycinon geht nämlich eine *cis*-Stellung von Äthyl- und Carbomethoxygruppe hervor. Denn nur eine pyrolytische Wasserabspaltung (meist *cis*-Eliminierung) führt zu der durch Konjugation energetisch begünstigten Anhydroverbindung mit einer Doppelbindung zwischen C-9 und C-10,⁸ während Dehydratisierungen unter sauren Bedingungen (meist *trans*-Eliminierungen) Anhydroverbindungen mit Doppelbindungen zwischen C-8 und C-9 oder C-9 und C-1' der Äthylgruppe ergeben.¹⁶

Ausserdem konnte kürzlich durch Behandeln von ϵ -Isorhodomycinon-tetramethyläther mit 2,2-Dimethoxy-propan ein zyklisches Isopropylidenderivat erhalten werden,¹⁴ womit eine *cis*-Gruppierung der Hydroxygruppen an C-7 und C-9 bewiesen ist.

Die in XII und XIV angegebene Konstellationen sind deshalb die stabilsten, weil zyklische *cis*-1,3-Diole bei diaxialer Anordnung der Substituenten eine Wasserstoffbrückenbindung bilden können und daher diese Konstellation bevorzugen. Ferner nimmt die Äthylgruppe als grösster Substituent eine äquatoriale Lage ein.

Ein Vergleich von XII und XV zeigt, dass die Hydroxygruppe an C-10 im β -Rhodomycinon (XII) die gleiche sterische Anordnung hat wie die Carbomethoxygruppe im ϵ -Rhodomycinon (XIV). Der Einfluss dieser beiden Substituenten auf den Zirkular-dichroismus ist also zumindes qualitativ der gleiche, was für weitere Untersuchungen interessant erscheint.