

In Fig. 1 sind als Beispiel für die das Reduktionspotential positivierende Wirkung der Gelatine [im Gegensatz zu der negativierenden des stark inhibierenden Triphenylphosphinoxids (TPO) als Zusatzstoff] polarographische Stromspannungskurven von p-CN-Azobenzol wiedergegeben. Während hier die Positivierung des Halbstufenpotentials bei 0,01% Gelatinezusatz gegenüber der zusatzfreien Lösung 40 mV beträgt — bei Azobenzol unter gleichen Bedingungen etwa 70 mV —, sind es bei der noch irreversibleren Reduktion von Azoxybenzol etwa 85 mV²).

Die Anwendung unserer Methode der Untersuchung elektrochemischer Prozesse hinsichtlich ihrer Beeinflussbarkeit durch grenzflächenaktive Zusätze führte bereits zu der Feststellung, daß auch der gehemmte Elektrodenprozeß nicht ein-

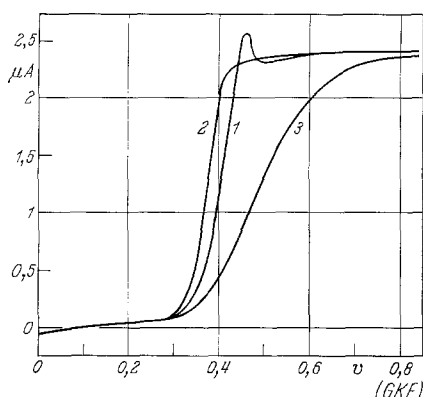


Fig. 1. Polarographische Strom-Spannungskurve von $4 \cdot 10^{-4}$ m p-CN-Azobenzol, 45% CH_3OH (pH=9,15). Kurve 1: ohne Zusatz, Kurve 2: 0,01% Gelatine, Kurve 3: 0,1% TPO

heitlich abläuft²) und daß zumindest zwei Reaktionswege vorliegen, die wir als „Grenzflächenreaktion“ und als „Lösungsreaktion“ bezeichnen können. Die erstere, rascher ablaufende kann durch eine Grenzflächenbelegung durch Inhibitor-molekeln, also durch eine Adsorptionsverdrängung des Depolarisators ausgeschaltet werden, so daß schließlich vorwiegend der langsamere Reaktionsweg über die Lösungsreaktion offen bleibt. Die Beschleunigung des Reduktionsprozesses wird demnach in der Begünstigung der Grenzflächenreaktion bestehen, bei der ein rascher Elektronenübergang auf die protonisierte Molekel erfolgt. Die katalysierende Wirkung der Gelatine ist in einer raschen Protonennachlieferung zu suchen. Wir bringen dies in Zusammenhang mit Leitfähigkeitseffekten in Gelatinefolien, die ebenfalls auf einen Protonenleitungsmechanismus über die Wasserstoffbrücken der Gelatine zurückgeführt werden⁴).

Chemisches Institut der Hochschule in Bamberg

G. HOLLECK und L. HOLLECK

Eingegangen am 17. April 1964

¹) HOLLECK, L., u. H. J. EXNER: *Proceed. 1. Internat. Polarogr. Congr. Prag 1951*, Bd. I, S. 85. *Z. Elektrochem.* **56**, 46 (1952). — ²) HOLLECK, L., u. G. HOLLECK: *Z. Naturforsch.* **19b**, 162 (1964). — HOLLECK, G.: *Diplomarbeit Univ. Freiburg i. Br.* 1963. — ³) HOLLECK, L., A. M. SHAMS EL DIN, R. M. SALEH u. G. HOLLECK: *Z. Naturforsch.* **19b**, 161 (1964). — ⁴) NIVEN, C. D.: *Trans. Faraday Soc.* **54**, 441 (1957). — RIEHL, N.: *Kolloid-Z.* **151**, 66 (1957).

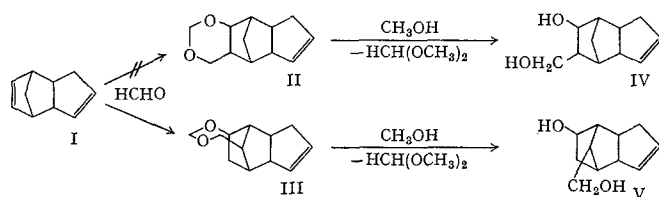
Über die Prins-Reaktion des Dicyclopentadiens

Bei der Umsetzung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen mit überschüssigem Formaldehyd in Gegenwart saurer Katalysatoren entstehen 1,3-Dioxane¹), die durch Umacetalisierung mit niedrig siedenden Alkoholen in 1,3-Diole umgewandelt werden können²). Der Mechanismus dieser als Prins-Reaktion bezeichneten Umsetzung sagt aus, daß als erster Schritt Angriff eines aus Formaldehyd und einem Proton entstandenen CH_2OH^+ -Ions auf die Doppelbindung des Olefins erfolgt³).

Wir übertrugen diese Reaktion auf Dicyclopentadien (I), das eine sehr reaktionsfähige Doppelbindung im Bicycloheptenring enthält⁴). Die Umsetzung wurde unter Normaldruck mit wäßrigem Formaldehyd bei 80° C in Gegenwart von Schwefelsäure ausgeführt und lieferte neben harzartigen Produkten in bis zu 15%iger Ausbeute (bezogen auf Dicyclopentadien) ein zyklisches Formal, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (II bzw. III),

das bei 139 bis 141° C/12 mm destilliert und in der Vorlage zu farblosen Nadeln vom Fp. 40 bis 41° C erstarrt. Die Substanz wurde durch Kochen in schwefelsaurer methanolischer Lösung unter laufendem Abdestillieren eines Gemisches aus Methylal und überschüssigem Methanol umacetalisiert. Es entstand in 85%iger Ausbeute ein zweizweigter Alkohol, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (IV bzw. V), der aus Wasser oder Chloroform in farblosen Nadeln vom Fp. 130° C kristallisiert.

Da Dicyclopentadien bei elektrophilen Additionsreaktionen im allgemeinen unter Endo-exo-Umlagerung reagiert⁵), ist dem Formal vermutlich nicht die Struktur eines 1,3-Dioxans (II), sondern die des Dioxepans (III) zuzuschreiben*). Entsprechend muß für den Alkohol die Konstitution eines 1,4-Diols (V) gelten:



Forschungsabteilung Allgemeine Organica der Chemischen Werke Albert AG, Wiesbaden-Biebrich

ROLF ZIMMERMANN und F. REINERS

Eingegangen am 18. April 1964

*) In den Formeln bleibt aus Gründen der Übersichtlichkeit die mögliche Isomerie in bezug auf die Doppelbindung des Fünf-ringes unberücksichtigt. — Eine experimentelle Unterscheidungsmöglichkeit zwischen (II) und (III) wird zur Zeit bearbeitet. Über ihre Ergebnisse wird zu einem späteren Zeitpunkt berichtet.

¹) ARUNDALE, E., u. L. A. MIKESKA: *Chem. Rev.* **51**, 508 (1952). ²) US-Pat. 2421862 (10. 7. 1947), Standard Oil Development Co., Erf.: ARUNDALE, E., u. L. A. MIKESKA: *Chem. Abstr.* **41**, 5894 (1947). ³) BAKER, J. W.: *J. Chem. Soc. (London)* **1944**, 296; — *Nature (London)* **161**, 171 (1948). — PRICE, C. C.: *Mechanism of Reactions at Carbon-Carbon Double Bonds*, S. 45. New York: Interscience Publ. 1946. — ⁴) WILSON, P. J., u. J. H. WELLS: *Chem. Rev.* **34**, 1 (1944). — BRUSON, H. A., u. T. W. RIENER: *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 723 (1945). — ⁵) BARTLETT, P. D., u. A. SCHNEIDER: *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 6 (1946). — CRISTOL, S. J., W. K. SEIFERT, D. W. JOHNSON u. J. B. JURALE: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3918 (1962).

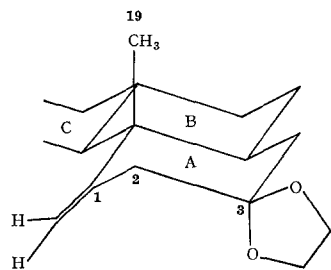
Synthesen von 1 α -Formyl-5 α -androstanen-(3)

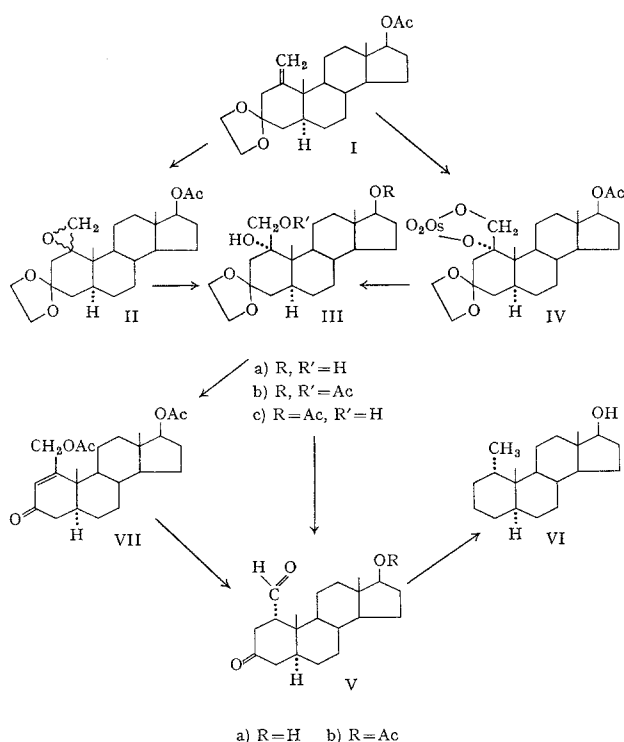
Bei der Ketalisierung des 1-Methyl-17 β -acetoxy- Δ^1 -5 α -androstenon-(3) entsteht das 1-Methylen-3,3-äthylendioxy-17 β -acetoxy-5 α -androstan (I)¹). Die Epoxydierung von I mit Benzoeperäure in Äthylenchlorid führt zu zwei isomeren 1,1a-Oxido-Verbindungen II. [Isomeres II A: F. 215 bis 217°, (α)_D²⁵ + 22,3° (CHCl_3 c = 1,01) Ausbeute: 50% d. Th.; Isomeres II B: F. 175,5 bis 176,5°, (α)_D²⁵ + 65,6° (CHCl_3 c = 0,79) Ausbeute: 15% d. Th.]

Die Anwendung der bekannten Rückseitenangriff-Regel²) für die Reaktion und damit eine Zuordnung der Isomeren scheint uns nach der Modellbetrachtung nicht gerechtfertigt. Durch das leichte Abknicken der 1-Methylengruppe aus der Molekelebene mindert sich der sterische Einfluß der angulären 19-Methylgruppe, und die $\Delta^{1'}$ -Doppelbindung wird auch von der Vorderseite zugänglich (Bild).

Unter drastischen Bedingungen (35% Natronlauge in Äthanol, 3 Tage Rückfluß) lassen sich die Epoxyde II zur 1 α -Hydroxy-1 β -hydroxymethyl-Verbindung IIIa (F. 202,5 bis 204,5°, Ausbeute: 80% d. Th.) hydrolysieren. Die Zuordnung der 1-Substituenten wurde auf Grund der Acetylierung von IIIa (Pyridin/Acetanhydrid, 16 Std bei Raumtemperatur) vorgenommen. Unter diesen Bedingungen entsteht das Diacetat IIIb (F. 141,5 bis 144°, Ausbeute: 70% d. Th.), ohne daß die tertiäre axiale 1 α -Hydroxygruppe angegriffen wird.

Zur gleichen Konfiguration in 1-Stellung gelangt man über eine cis-Addition von Osmiumtetroxyd an I zu IV und nach Hydrolyse zu IIIc (F. 190 bis 192°, Ausbeute: 95% d. Th.).





über 2 Stufen), dessen Acetylierungsprodukt dann mit IIIb identisch ist.

Das 1 α -Formyl-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3) Va [F. 149 bis 149,5°, (α)_D²⁴ + 119,2° (CHCl₃ c = 0,79); IR (KBr): O=C—H 2730 cm⁻¹, isolierte C=O 1710 cm⁻¹ (Aldehyd und Keton); Ausbeute: 30% d. Th.] entsteht durch wäßrige Säurebehandlung aus IIIa. Entspr. aus IIIc $\rightarrow$ Vb [F. 153 bis 156°, (α)_D²⁴ + 108,4° (CHCl₃ c = 1,08) Ausbeute: 10% d. Th.]

Für die 1 α -Stellung der Formylgruppe ist beweisend das Ergebnis der Huang-Minlon-Reaktion an IIIa, nämlich die Isolierung des 1 α -Methyl-5 α -androstanol-(17 β) (VI) [F. 120 bis 121°, (α)_D²⁴ + 31,4° (CHCl₃ c = 1,15)]. Eine authentische Vergleichsprobe von VI wurde analog aus dem 1 α -Methyl-5 α -androstanol-(17 β)-on-(3)³⁾ hergestellt.

Als zusätzliche Stütze für die Struktur von Va sei noch die sterisch gut erklärbare Bildung des 1'-(2,4-Dinitrophenyl)-hydrazons von Va (F. 167 bis 169°; Ausbeute: 50% d. Th.;

IR (KBr): O=C—H fehlt, C=O stark reduziert) angeführt.

Bei der sauren Hydrolyse von IIIb resultiert VII als chromatographisch einheitliches Öl [IR (KBr): konj. C=O 1665 cm⁻¹, Δ^1 1605 cm⁻¹; UV (Methanol): ϵ_{236} = 11400; Ausbeute: 35% d. Th.] und daraus nach alkalischer Verseifung Va.

Herrn D. BITTLER danken wir für präparative Mitarbeit.

Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

RUDOLF WIECHERT und HANS MÜLLER

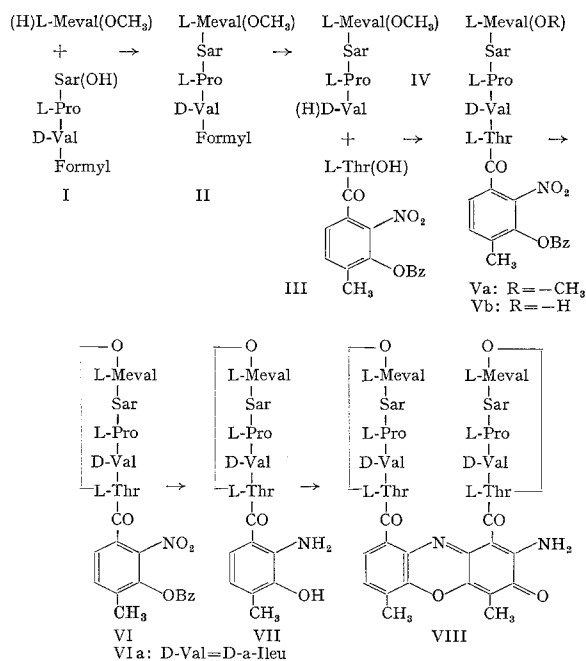
Eingegangen am 4. April 1964

¹⁾ WIECHERT, R., U. KERB u. P. E. SCHULZE: Naturwissenschaften 51, 86 (1963). — ²⁾ FIESER, L. F.: Experientia 6, 312 (1950). — ³⁾ WIECHERT, R.: Intern. Kongr. für Steroid-Hormone, Mailand 1962.

Ein dritter Weg zur Totalsynthese von Actinomycinen; zweite Totalsynthese von Actinomycin C₁ (D)*

Bei den zwei bis jetzt bekannten Verfahren zum Aufbau von Actinomycinen ist die Zyklisierung der beiden Peptidketten zu Peptidlactonringen — entweder in einem *bis-seco*-Actinomycin^{1a,b)} oder einer Actinomycinsäure^{1c)} — der letzte Syntheseschritt. Formal gibt es dabei zwei Möglichkeiten: 1. Zyklisierung innerhalb jeder Kette oder 2., da sie benachbart sind, Ringschluß zwischen den Ketten. Beide Synthesen lassen demnach offen, ob das entstandene Actinomycin zwei kleine Peptidlactonringe enthält oder einen großen, in den der Chromophor als Brücke eingebaut ist²⁾. Eine Aussage über die Ringgröße erlaubt dagegen ein dritter Syntheseweg, auf dem wir über die Zwischenprodukte I—VII eine zweite Total-

synthese von Actinomycin C₁ (VIII) durchgeführt haben. Ihm liegt die Überlegung zugrunde, daß die oxydative Kondensation von zwei Molekeln VII zu einem Actinomycin mit zwei Peptidlactonringen führen muß. Und er setzt voraus, daß Vb bei der Lactonisierung wenigstens zum Teil intramolekular unter Entstehung von VI reagiert und nicht ausschließlich intermolekular unter Bildung eines zehn Aminosäurereste enthaltenden Ringes mit zwei Lactongruppen.



Ausgangsmaterial für die Synthese von Vb war I^{1c)}, das unter Verwendung von N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid mit L-N-Methylvalin-methylester zu II gekuppelt wurde. II war amorph, [α]_D²²: —90° ± 3° (c = 0,83, Methanol). C₂₁H₃₆N₄O₆ (440,5). Ber. C 57,25; H 8,24; N 12,72. Gef. C 57,20; H 8,17; N 12,55. Entformylierung von II mit 1,5*n* methanolischem HCl gab farblozes, amorphes IV, [α]_D²²: —147° ± 5° (c = 0,76, Methanol). C₂₀H₃₆N₄O₅ · HCl (449,0). Ber. C 53,50; H 8,31; N 12,48; Cl 7,90. Gef. C 53,40; H 8,51; N 12,05; Cl 7,91. Äquival.-Gew. Ber. 449. Gef. 437³⁾.

Kupplung von III^{1c)} mit IV unter Verwendung von N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat (WOODWARDS Reagenz)⁴⁾ lieferte farblozes, amorphes Va mit [α]_D²¹: —53° ± 1,5° (c = 1,11, Methanol). C₃₀H₅₄N₆O₁₁ (782,9). Ber. C 59,83; H 6,95; N 10,74. Gef. C 59,97; H 7,00; N 10,85.

Durch Verseifen von Va mit 0,2*n* NaOH [Aceton/Wasser (10:2); 75 min bei 40°] entstand Vb, ein farblozes Pulver mit [α]_D²¹: —35° ± 1,5° (c = 1,0, Methanol). C₃₈H₅₂N₆O₁₁ (768,9). Ber. C 59,36; H 6,82; N 10,98. Gef. C 59,63; H 6,94; N 10,60. Äquival.-Gew. Ber. 768,9. Gef. 781³⁾.

Umsetzen von Vb mit Acetyl-imidazol/Acetylchlorid in Tetrahydrofuran⁵⁾ lieferte ein Reaktionsprodukt, aus dem durch Chromatographie aus Benzol an Aluminiumoxyd und anschließend aus Chloroform/Benzol (3:1) an saurem Kieselgel in 17%iger Ausbeute eine gelbe, im Licht dunkel werdende, aus Äthylacetat/Cyclohexan/Methanol kristallisierende Verbindung, [α]_D²¹: —13,4° ± 1,5° (c = 0,7, Methanol), isoliert wurde. Ihre Analysenzahlen (C₃₈H₅₀N₆O₁₀ (750,8). Ber. C 60,78; H 6,71; N 11,19. Gef. C 60,79; H 6,88; N 10,80) passen auf VI. Daß diese Verbindung vorliegt und nicht ein durch intermolekulare Lactonisierung entstandenes Dekapeptidlacton, zeigt: 1. das osmometrisch ermittelte Molekulargewicht 700 und 2. ihre an anderer Stelle^{1d)} beschriebene oxydative Kondensation mit VIa zu Actinomycin C₂.

Katalytische Hydrierung von VI (Palladium-A-Kohle/Methanol), anschließende Oxydation des nicht isolierten VII mit Kaliumhexacyanoferrat (III) und Chromatographie des Reaktionsproduktes an Cellulose (Butanol/Dibutyläther/10%ige wäßrige Lösung von Natrium-*m*-kresotinat, mit *m*-Kresotinsäure gesättigt, 2:3:5) lieferte aus Äthylacetat/Cyclohexan in roten Nadeln kristallisierendes Actinomycin C₁ (VIII) vom Schmp. 244—245° (Zers.). [α]_D²¹: —328° ± 10° (c = 0,15, Methanol). λ_{max} : 443 m μ , Methanol (ϵ = 25400). C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆ (1255,5). Ber. C 59,31; H 6,91; N 13,38. Gef. C 59,47;