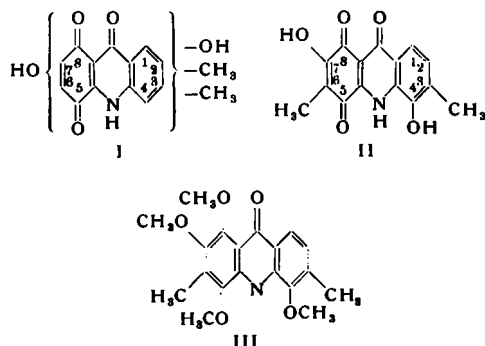


Erfahrungen auf das Absorptionsspektrum des aus Despeptido-actinomycin erhaltenen Tetramethoxy-dimethyl-acridons hat sich die Zahl der für diese Verbindung in Betracht kommenden Formeln auf vier reduzieren lassen. Zwei von ihnen tragen die Methyl-Gruppen in 3,7-Stellung und sind somit Verbindungen, bei deren Zinkstaub-Destillation das Auftreten von 3,7-Dimethylacridin zu erwarten ist. Da wir bei der Zinkstaub-Destillation von Despeptido-actinomycin eine kristallisierte Verbindung vom Fp 121–122 °C erhielten, synthetisches 3,7-Dimethyl-acridin aber bei 175 °C schmilzt, entfielen auch die beiden eben genannten Formeln, so daß für das methylierte Reduktionsprodukt und damit auch für Despeptido-actinomycin nur noch zwei Strukturen in Frage kamen. Zwischen ihnen konnte mit Hilfe der Bleiacetat-Reaktion entschieden werden.



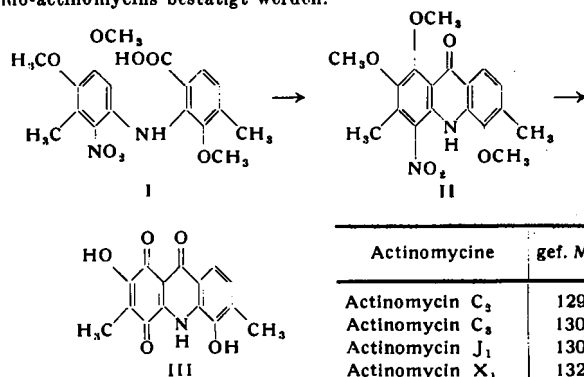
Versetzt man eine methanolische Lösung von Despeptido-actinomycin mit Blei(II)-acetat, so färbt sie sich blauviolett, und ein indigoblauer Niederschlag fällt aus. Diese Reaktion geben, wie wir an unseren Modellschubstanzen zeigen konnten, nur solche Acridon-chinone, in denen eine Oxy-Gruppe an C₂ oder C₄ steht. Damit bleibt für Despeptido-actinomycin allein Formel II und für sein methyliertes Reduktionsprodukt Formel III übrig. Die für III aus den „Verschiebungsbeiträgen“ der Methoxy- und Methyl-Gruppen berechnete Lage des langwelligsten Absorptions-maximums (403,5 mμ) stimmt innerhalb der Fehlergrenze mit der für das Reduktionsprodukt gefundenen (403 mμ) überein.

Eingeg. am 24. August 1955 [Z 236]

Die Synthese des Despeptido-actinomycins

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. H. MUXFELDT
Organisch-chemisches Institut der Universität Göttingen

Für Despeptido-actinomycin wurde in der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ die Konstitutionsformel III abgeleitet. Sie konnte durch die auf folgendem Wege gelungene Synthese des Despeptido-actinomycins bestätigt werden.



Aus 2-Nitro-3-methoxy-4-methyl-benzoesäure wurde durch Reduktion 2-Amino-3-methoxy-4-methyl-benzoesäure und daraus nach Sandmeyer 2-Chlor-3-methoxy-4-methyl-benzoesäure dargestellt. Kondensation des Kaliumsalzes dieser Säure mit 6-Nitro-5-amino-2,3-dimethoxy-toluol nach Jourdan-Ullmann lieferte das in goldgelben Prismen vom Fp 212–213 °C kristallisierende Diphenylamin-carbonsäure-Derivat I. Durch Ringschluß der Carboxy-Gruppe entstand daraus 5-Nitro-4,7,8-trimethoxy-3,6-dimethyl-acridon (II) (orangefarbene Nadeln vom Fp 195–197 °C), das mit Raney-Nickel hydriert unter Auf-

¹⁾ H. Brockmann u. H. Muxfeldt, diese Ztschr. 67, 617 [1955].

nahme von 3 Mol Wasserstoff in das leicht zersetzliche 5-Amino-4,7,8-trimethoxy-3,6-dimethyl-acridon (hellgelbe, unter Zers. bei 183–188 °C schmelzende Nadeln) überging. Bei seiner Entmethylierung mit siedender Bromwasserstoffsäure fiel das kristallisierte, gelbe Hydrobromid des 5-Amino-4,7,8-trioxy-3,6-dimethyl-acridons aus, das in alkalischem Methanol mit Luftsauerstoff dehydriert wurde. Das im Reaktionsprodukt neben 4,7-Dioxy-3,6-dimethyl-acridonechinon-(5,8) (III) vorhandene Chinonimin von III wurde durch Verseifung mit Eisessig-HBr ins Chinon III übergeführt. Nach chromatographischer Reinigung kristallisierte III aus Chloroform in tiefroten Rhomben, die im Spektrum des sichtbaren sowie UV- und UR-Gebietes vollkommen mit Despeptido-actinomycin übereinstimmen. Das gelbe, kristallisierte Diacetat von III schmilzt wie das Diacetat des Despeptido-actinomycins bei 190 °C und gibt im Gemisch mit diesem keine Schmelzpunktsdepression. Damit ist die Despeptido-actinomycinformel III vollkommen gesichert.

Eingeg. am 24. August 1955 [Z 237]

Molekulargewichtsbestimmung der Actinomycine und ihrer Abbauprodukte durch Redox titration

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN
und Dipl.-Chem. K. VOHWINKEL

Organisch-chemisches Institut der Universität Göttingen

Die Actinomycine lassen sich dank ihres chinoiden Charakters durch katalytische Hydrierung leicht zu hellgelben Leukoverbindungen reduzieren, die an der Luft wieder in das Ausgangsmaterial übergehen. Infolgedessen kann das Äquivalentgewicht und – unter der Voraussetzung, daß nur ein chinoides System vorhanden ist – auch das Mol.-Gew. der Actinomycine recht genau durch katalytische Hydrierung ermittelt werden¹⁾.

Bei Untersuchungen über die Redoxpotentiale²⁾ der Actinomycine und ihrer Abbauprodukte fanden wir, daß man an Stelle der katalytischen Hydrierung mit Vorteil auch die Redox titration zur Mol.-Gew.-Bestimmung der Actinomycine und ihrer Abbauprodukte verwenden kann. Die Gefahr, daß außer dem chinoiden System noch andere Gruppen reduziert werden, ist hier noch geringer als bei der Hydrierung. Als Reduktionsmittel verwendeten wir Titan(III)-chlorid in 50proz. Essigsäure sowie Chrom(II)-acetat in 70proz. Methanol. In beiden Fällen wurden die orangefarbenen Actinomycin-Lösungen ohne Auftreten einer andersfarbigen Zwischenstufe hellgelb. Nach Rückoxydation an der Luft zeigte ihr Papierchromatogramm unverändertes Actinomycin.

Bei Einsatz von 5–15 mg Substanz läßt sich das Äquivalent- bzw. Mol.-Gew. der Actinomycine durch Redox titration auf ± 2,5 % genau bestimmen, bei größeren Einwaagen auf ± 1 %. Da kein Grund besteht, den Actinomycinen mehr als ein chinoides System zuzuschreiben, sind die für verschiedene Actinomycine³⁾ gefundenen Reduktions-Äquivalentgewichte (Mittelwerte mehrerer Bestimmungen) in der folgenden Tabelle als Mol.-Gew. angeführt. Sie stimmen bei 5 Actinomycinen innerhalb der Fehlergrenze überein. Einen deutlich größeren Wert zeigt nur Actinomycin X_{0β}⁴⁾, das auch in chemischer Hinsicht (Bildung eines Acetates, Gehalt an Oxy-prolin) eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Die Zahlen für Actinomycin C₂ und C₃ stimmen befriedigend mit dem für Actinomycin C durch potentiometrische Perchlorsäure-Titration ermittelten Wert 1335⁵⁾ überein. Durch katalytische Hydrierung wurde für das Mol.-Gew. von Actinomycin C früher 1250 ± 50 gefunden.

Actinomycine	gef. Mol.-Gew.	Abbauprodukte der Actinomycine	gef. Mol.-Gew.
Actinomycin C ₂	1296 ± 35	Desamino-actinomycin C**)	1308 ± 35
Actinomycin C ₃	1307 ± 35	Actinocyl-threonin-methylester**)	475 ± 13 (ber. 458,4)
Actinomycin J ₁	1305 ± 35	Actinocinlin**)	282 ± 7 (ber. 285)
Actinomycin X ₁	1320 ± 35	Despeptido-actinomycin*)	290 ± 8 (ber. 285)
Actinomycin X ₂	1307 ± 35		
Actinomycin X _{0β}	1393 ± 35		

*) TiCl₃ in 50proz. Eisessig.

***) Cr(OOCCH₃)₂ in 70proz. Methanol.

Bei der Redox titration der Desamino-actinomycine⁶⁾ mit Chrom(II)-acetat in 70proz. Methanol färbte sich die orangefarbene Lösung zunächst tiefgrün und dann hellgelb. Wie nach den che-

¹⁾ H. Brockmann, N. Grubhofer, W. Kass u. H. Kalbe, Chem. Ber. 84, 260 [1951].

²⁾ Diplomarbeit K. Vohwinkel, Göttingen 1955.

³⁾ Vgl. H. Brockmann u. H. Gröne, Chem. Ber. 87, 1036 [1954].

⁴⁾ H. Brockmann u. G. Pampus, diese Ztschr. 67, 519 [1955].

⁵⁾ H. Brockmann u. E. Meyer, Chem. Ber. 86, 1519 [1953].

⁶⁾ H. Brockmann u. B. Franck, Chem. Ber. 87, 1767 [1954].