

wie bei den Actinomycinen durch eine Oxy-Gruppe austauschen. Der so erhaltene 3-Oxy-1,8-dimethyl-phenoxazon-(2)-dicarbonsäure-(4,5)-dimethylester (Ic) kristallisiert in roten Prismen (Zers. oberhalb 290 °C). Die Extinktion seines in Methanol bei 434 μ liegenden Maximums ist kleiner als die der Amino-Verbindung (Ib). Einen analogen Unterschied findet man zwischen dem langwelligsten Absorptionsmaximum der Desamino-actinomycine und dem der Actinomycine.

Um zu sehen, ob sich das Absorptionsspektrum von Ia verändert, wenn man die beiden Ester-methoxy-Gruppen durch Säureamid-artig gebundene Aminosäure-Reste ersetzt, haben wir den Actinoeyl-bis-glycinmethylester III synthetisiert. Ausgangsmaterial war 2-Nitro-3-benzyloxy-4-methylbenzoesäure, deren Chlorid mit Glycin-methylester umgesetzt den 2-Nitro-3-benzyloxy-4-methyl-benzoyl-glycinmethylester, farblose Nadeln vom Fp 126 °C, lieferte. Der daraus durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel erhaltene 2-Amino-3-oxy-4-methyl-benzoyl-glycinmethylester (II) ließ sich durch Luftoxydation in Ammoncarbonat-Lösung (pH 9) in Ausbeuten bis zu 90 % d.Th. in den in orangefarbenen Nadeln vom Fp 293–296 °C (Zers.) kristallisierenden Actinoeyl-bis-glycinmethylester (III) überführen, der mit konz. Salzsäure dieselbe Halochromie zeigt wie die Actinomycine. Seine Absorptionskurve (Bild 1) ist bis auf gewisse Unterschiede in der Extinktion der Maxima den Actinomyein-Kurven gleich. Damit scheint uns gesichert, daß Actinocin (Ia) der Chromophor der C-Actinomycine ist. Die kleinere Extinktion der Actinomycine ist offenbar auf eine gewisse Verzerrung der Chromophor-Molekel durch die sperrigen Peptid-Reste zurückzuführen.

Beim Abbau der Actinomycine mit Bariumhydroxyd verwandelt sich ihr Chromophor unter Abspaltung der Aminosäuren in Despeptidoactinomyein¹⁴), dessen Konstitutionsaufklärung¹⁵) und Synthese¹⁶) wir kürzlich beschrieben haben. Bei dieser merkwürdigen Reaktion, bei der die Amino-Gruppe des Chromophors eine noch ungeklärte Rolle spielt (Desamino-actinomycine geben kein Despeptido-actinomyein), tritt offenbar am Hetero-Sauerstoff eine hydrolytische Ringöffnung ein, worauf in einer noch unbekannten Reaktionsfolge die benzoide Carboxy-Gruppe etwa im Sinne der Formel V mit dem chinoiden Ring kondensiert und die Imino-Gruppe hydrolytisch gegen eine Oxy-Gruppe ausgetauscht wird.

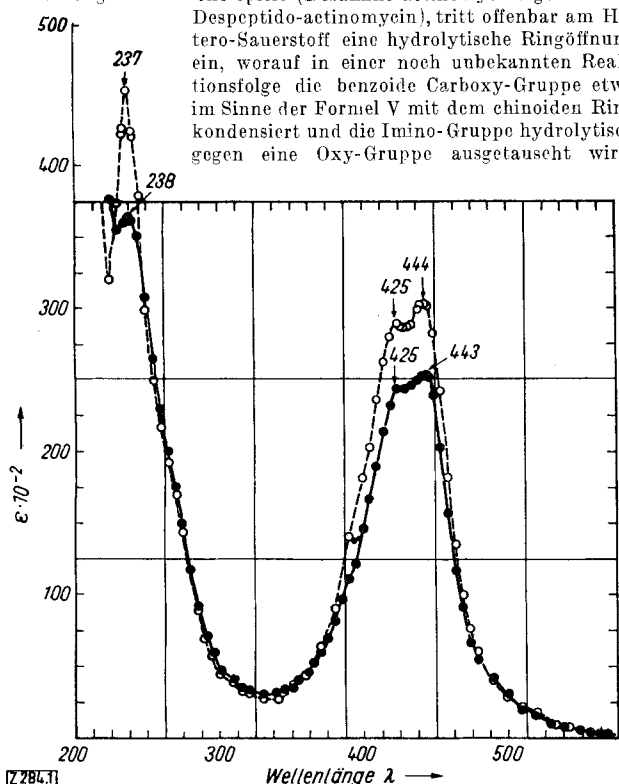


Bild 1

Absorptionskurven von Actinoeyl-bis-glycinmethylester (III) und Actinomyein C in Methanol

Da die „Hauptactinomycine“ C₂, C₃, X₂ und I₁¹⁷) beim Abbau mit Bariumhydroxyd alle das gleiche Despeptido-actinomyein liefern, wurde auf gleiche Konstitution ihres Chromophors geschlossen¹⁸). Diese Folgerung wird durch die Erkenntnis, daß

¹⁴) H. Brockmann u. N. Grubhofer, Naturwissenschaften 37, 494 [1950]; H. Brockmann u. N. Grubhofer, Chem. Ber. 86, 1407 [1953].

¹⁵) H. Brockmann u. H. Muxfeldt, diese Ztschr. 67, 617 [1955].

¹⁶) H. Brockmann u. H. Muxfeldt, diese Ztschr. 67, 618 [1955].

¹⁷) H. Brockmann u. H. Gröne, Chem. Ber. 87, 1036 [1954].

¹⁸) H. Brockmann u. K. Vohwinkel, Naturwissenschaften 41, 257 [1954].

Despeptido-actinomyein ein Sekundärprodukt der Formel VI ist, nicht beeinträchtigt. Die Frage, ob alle fünfzehn in unserem Institut bisher isolierten Actinomycine den gleichen Chromophor enthalten, wird zur Zeit geprüft.

Eingegangen am 13. Dezember 1955 [Z 284]

Bilanz der Actinomycin C₃-Abbauprodukte

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN und Dr. B. FRANCK
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Vor kurzem haben wir eine vorläufige Bilanz der bis dahin in unserem Institut gefundenen Abbauprodukte des Actinomycins C₃ aufgestellt¹). Nachdem nunmehr die Chromophore des Actinomycins C₃ und Desamino-actinomycins C₃²) (Actinocin bzw. Desamino-actinocin genannt) in ihrer Konstitution bekannt³) und synthetisch gewonnen sind⁴), und nachdem sich herausgestellt hat, daß 1.) Actinomyein C₃ zwei Lacton-Ringe enthält⁴) (im IR-Spektrum erkennbar an der Bande bei 5,7 μ) und 2.) der „Acetyl-Gehalt“ der Actinomycine dadurch vorgetauscht wird, daß unter den Bedingungen der Acetyl-Bestimmung (aus dem Threonin des Actinomycins C₃) Propionsäure entsteht⁵), muß die frühere Bilanz, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, in zwei Punkten geändert werden. An Stelle des Despeptido-actinomycins, das ein Umwandlungsprodukt des Chromophors ist⁶), tritt Desamino-actinocin C₁₆H₁₁O₇N, während die „Essigsäure“ entfällt.

2 Mol. Threonin	C ₈ H ₁₈ O ₆ N ₂
2 Mol. Sarkosin	C ₆ H ₁₄ O ₄ N ₂
2 Mol. Prolin	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₂
2 Mol. N-Methylvalin	C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₂
2 Mol. Allo-isoleucin	C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₂
1 Mol. Ammoniak	H ₃ N
1 Mol. Desamino-actinocin	C ₁₆ H ₁₁ O ₇ N
	C ₆₄ H ₁₁₆ O ₂₉ N ₁₂
– 13 Mol. Wasser	– H ₂₆ O ₁₃
Actinomycin C ₃	C ₆₄ H ₉₀ O ₁₆ N ₁₂ (1283,5)

Nimmt man an, daß jede der beiden Carboxy-Gruppen des Desamino-actinocins eine Peptidkette trägt, deren endständige Carboxy-Gruppe mit der Oxy-Gruppe einer Threonin-Molekel einen Lacton-Ring bildet, so muß man von der Baustein-Summe C₆₄H₁₁₆O₂₉N₁₂ 12 Mol H₂O für die Verknüpfung der Aminosäuren untereinander und mit dem Chromophor und 1 Mol H₂O für die Verknüpfung des Ammoniaks mit dem Desamino-actinocin abziehen. Dem Actinomyein C₃ käme dann die Bruttoformel C₆₄H₉₀O₁₆N₁₂ (1283,5) zu, mit der die Analysenzahlen und die Mol.-Gew.-Werte⁷) aufs beste übereinstimmen.

Durch milde Säureeinwirkung gehen die Actinomycine unter Abspaltung von Ammoniak in die Desamino-actinomycine über¹), eine Reaktion, bei der lediglich die Amino-Gruppe des Chromophors gegen eine Oxy-Gruppe ausgetauscht wird. Demnach müßte der neuen Actinomycin-C₃-Formel entsprechend dem Desamino-actinomyein C₃ die Formel C₆₄H₈₉O₁₇N₁₁ zukommen. Da unsere früheren Analysenzahlen auf diese Formel schlecht passen, haben wir besonders gereinigte Präparate erneut analysiert und dabei Werte erhalten, die mit der C₆₄-Formel gut im Einklang stehen. (C₆₄H₈₉O₁₇N₁₁) Ber.: C = 59,84; H = 6,99; N = 11,99; O = 21,18. Gef.: C = 59,65; H = 7,02; N = 11,65; O = 21,86.

Eingegangen am 26. November 1955 [Z 281]

Zur Konstitution der Actinomycine

Von Prof. Dr. H. BROCKMANN, Dr. G. BOHNSACK,
Dr. B. FRANCK, Dr. H. GRÖNE, Dr. H. MUXFELDT
und Dr. C. SÜLING

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

Auf Grund früherer Befunde⁸) und der in den vorstehenden Mitteilungen angeführten Ergebnisse unseres Arbeitskreises läßt sich für Actinomyein C₃⁹), für das die Bruttoformel C₆₄H₉₀O₁₆N₁₂ ermittelt wurde¹⁰), die vorläufige Strukturformel I aufstellen. In

¹) H. Brockmann u. B. Franck, Chem. Ber. 87, 1767 [1954].

²) H. Brockmann u. H. Gröne, diese Ztschr. 68, 66 [1956].

³) H. Brockmann u. H. Muxfeldt, diese Ztschr. 68, 69 [1956].

⁴) H. Brockmann u. B. Franck, diese Ztschr. 68, 68 [1956].

⁵) H. Brockmann u. B. Franck, Naturwissenschaften 42, 180 [1955].

⁶) H. Brockmann u. H. Muxfeldt, diese Ztschr. 67, 617 [1955]; 67, 618 [1955].

⁷) H. Brockmann u. K. Vohwinkel, diese Ztschr. 67, 619 [1955].

⁸) H. Brockmann, N. Grubhofer, H. Kalbe u. W. Kass, Chem. Ber. 84, 260 [1951]; H. Brockmann, diese Ztschr. 66, 1, [1954].

⁹) H. Brockmann u. H. Gröne, Chem. Ber. 87, 1036 [1954].

¹⁰) H. Brockmann u. B. Franck, diese Ztschr. 68, 70 [1956].