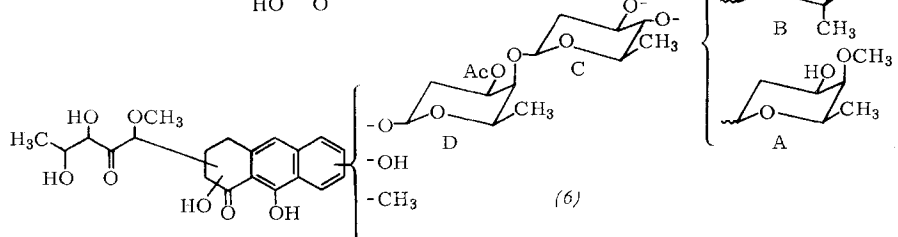
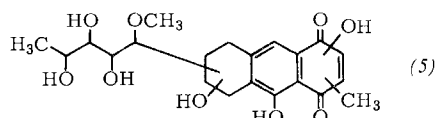
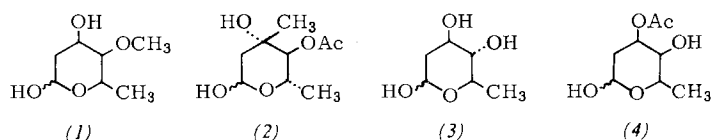


diese Reaktion ergaben folgendes: Wird der Aldehyd (4) in Gegenwart eines Überschusses von Dicyclohexylcarbodiimid mit N-Acetylglucosamin (5) behandelt, so kann nach Addition von (2) die Verbindung (6) isoliert werden, die sich nach Entketalisierung zu (7) cyclisieren und weiter in 6-Desmethyl-6-desoxytetracyclin (8) umwandeln ließ. Entsprechend kann man die Terramycin-Vorstufe (9) synthetisieren. Schließlich läßt sich die neue Azlacton-Reaktion auch auf die Synthese von Alkaloiden anwenden, z. B. zur Darstellung von Crinin und Lycorin.

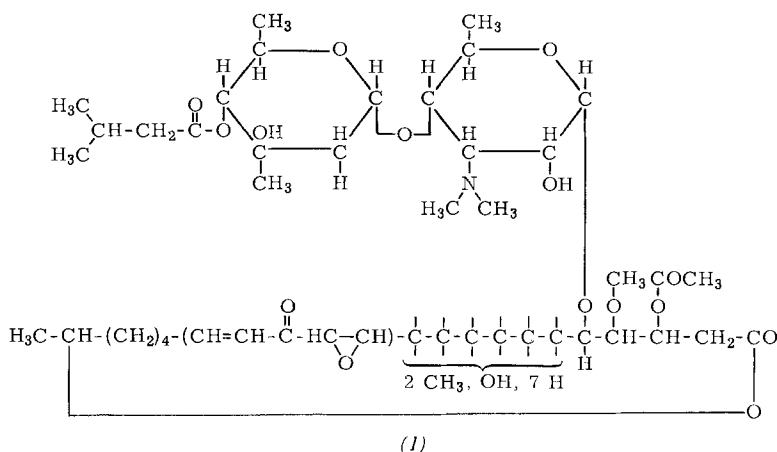
## Struktur des Leukomycins

T. Watanabe, T. Fuji, H. Sakurai und J. Abe, Ohito, Shizuoka (Japan) sowie K. Satake, Tokio (Japan)

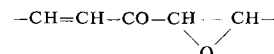
Leukomycin ist ein basisches Antibiotikum aus dem Kulturfiltrat von *Streptomyces kitasatoensis* (Hata). Es ist ein Gemisch aus sechs biologisch aktiven Komponenten A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>–B<sub>4</sub>, die sich chromatographisch oder durch Gegenstromverteilung trennen lassen. Alle sechs Komponenten geben bei drastischer Hydrolyse mit Säure einen basischen Zucker, die Mycaminose (C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>·HCl, Fp = 114–116 °C). Unter mil-



deren Bedingungen, d. h. mit methanolischer Salzsäure, erhält man aus den Komponenten A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> und B<sub>1</sub> das Methylglykosid der 4-O-Isovalerylmucarose, aus den restlichen Komponenten das Glykosid der 4-O-Acetylmucarose. Das Aglykon der Hauptkomponente A<sub>1</sub> ist ein vielgliedriges Lacton



und enthält eine O-Methylgruppe, eine OH-Gruppe, drei C-Methylgruppen, eine Acetylgruppe und ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Carbonylsystem. Aus 2-proz. KJ-Lösung setzt Leukomycin A<sub>1</sub> ein Mol Jod frei, ohne daß sich das UV-Spektrum der Substanz wesentlich ändert. Das läßt auf die Gruppierung



schließen. Bei der Oxydation des von der Mycarose befreiten Leukomycins A<sub>1</sub> mit KMnO<sub>4</sub> entsteht ein  $\delta$ -Lacton C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, das eine OH-, eine O-CH<sub>3</sub>-Gruppe und zwei C-Methylgruppen enthält. Die Oxydation mit Salpetersäure liefert hingegen Adipinsäure. Diese und zahlreiche andere Ergebnisse sprechen für die Partialstruktur (1).

## Chromomycin A<sub>3</sub>, ein cancerostatisch wirkendes Antibiotikum

S. Tatsuoka, K. Tanaka, M. Miyamoto, K. Morita und Y. Kawamatsu, Osaka, K. Nakanishi und Y. Nakadaira, Sendai (Japan) und N. S. Bhacca, Palo Alto, Calif. (USA)

Chromomycin wird von *Streptomyces griseus* Nr. 7 produziert. Es ist gegen das Yoshida-Sarkom und andere tierische Tumore wirksam. Die Hydrolyse des Hauptbestandteils Chromomycin A<sub>3</sub> (C<sub>51</sub>H<sub>72</sub>O<sub>32</sub>) in 50-proz. Essigsäure ergibt das instabile Aglykon Chromomycinon sowie vier neue, als Chromose A–D bezeichnete Zucker, deren Strukturen in den Formeln (1)–(4) wiedergegeben sind.

Aus Chromomycinon entstehen u. a.: durch Zn-Staub-Dehydrierung 2-Methylantracen und Anthracen; durch milde Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> ein Dihydroderivat mit gleichem UV-Spektrum, aber fehlender C=O-Bande bei 1720 cm<sup>-1</sup>; durch katalytische Reduktion ein Tetrahydroderivat, dessen UV-

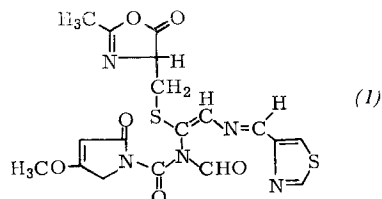
Spektrum dem eines Naphthols gleicht. Bei der Reduktion in kochendem Äthanol und anschließender Luftoxydation erhält man mit schlechter Ausbeute Chromomycinchinon, dem auf Grund chemischer und spektroskopischer Daten die Struktur (5) zuzuschreiben ist.

Die Struktur des Chromomycinons wurde durch stufenweise Umwandlung in (5) (Gesamtausbeute 60 %), die Sequenz der Zucker durch stufenweise Hydrolyse von Chromomycin A<sub>3</sub> abgeleitet. Formel (6) faßt die bisherigen Befunde zusammen.

### Beiträge zur Strukturaufklärung des Althiomycins

D. J. Cram, O. Theander, H. Jager und M. K. Stanfield, Los Angeles, Calif. (USA)

Das Schimmelpilz-Stoffwechselprodukt Althiomycin besitzt die Summenformel C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>N<sub>8</sub>S<sub>3</sub>, enthält zwei Methoxygruppen und keine endständige Methylgruppe. Säurekatalysierte Solvolyse ergab 4-Methoxy-Δ<sup>3</sup>-pyrrolin-2-on (2), Thiazol-4-carbonsäure (3), Cystein (4), und Ammoniak. Bei Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin erhält man aus Althiomycin ein Acetylderivat, das, wie sein Abbau und



spektroskopische Befunde erweisen, ebenfalls die Einheiten (2), (3) und (4) enthält. Zusätzlich zu diesen treten bei der Säurehydrolyse CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> und Ameisensäure auf. Diese Ergebnisse, zusammen mit dem NMR-Spektrum, ergeben für Althiomycin die Formel (1).

### Aminosäuresequenz des Gramacidins A

B. Witkop, S. Ishii, R. Sarges, F. Sakiyama, L. K. Ramachandran und E. Gross, Bethesda, Md. (USA)

Nach Entfernung der Formylgruppe, die im Gramacidin A die endständige NH<sub>2</sub>-Gruppe blockiert, ließ sich durch Abbau nach Edman die Sequenz der ersten zehn Aminosäuren direkt nachweisen. Da Gramacidin A und seine Abbauprodukte in Wasser unlöslich sind, wurde die Umsetzung mit Phenylisothiocyanat in Pyridin/Triäthylamin/Phenylisothiocyanat (100:3:1) ausgeführt (4 Std., 40 °C). Überschüssiges Reagens wurde im Hochvakuum entfernt. Trifluoressigsäure bewirkte dann innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur die Cyclisierung zum Phenylthiohydantoin, das durch Ionenaustausch-Chromatographie (Dowex 50 W X2, Methanol, 1 M NH<sub>3</sub> in Methanol) vom Restpeptid abgetrennt wurde. Zusammen mit anderen Befunden ergeben die so erhaltenen Resultate folgende Aminosäuresequenz für das Valin-Gramacidin A: HCO-L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Try-D-Leu-L-Try-D-Leu-L-Try-D-Leu-L-Try-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

Im Isoleucin-Gramacidin A steht statt des endständigen Valins ein L-Isoleucin-Rest.

Die in Peptiden bisher unbekannte abwechselnde Aufeinanderfolge von D- und L-Aminosäuren, die ungewöhnliche Häufung hydrophober Gruppen und die vollkommene Unlöslichkeit in Wasser erklären die Widerstandsfähigkeit des Peptids gegen Enzyme.

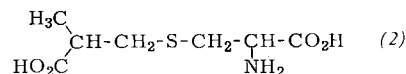
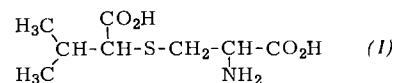
### Schwefelhaltige Aminosäuren im Urin

S. Mizuhara, S. Ohmori, T. Kuwaki und T. Ubuka, Okajama (Japan)

Aus dem Urin hypercholesterinämischer Patienten wurde eine als Isovalthin bezeichnete Aminosäure in kristalliner Form isoliert. Sie erwies sich als S-(Isopropylcarboxymethyl)-cystein (1). Ein mit dem Naturprodukt identisches Präparat ent-

steht bei der Synthese aus L-Cystein und (+)-α-Bromisovaleriansäure.

Gewöhnlich findet man Isovalthin nur im Urin normaler Katzen und hypercholesterinämischer Menschen. Bei anderen normalen Tieren kann die Ausscheidung der Aminosäure durch Applikation von Isovaleriansäure, Gallensäuren, Glykocorticoiden, ACTH und von Stoffen, die eine Hypercholesterinämie verursachen, hervorgerufen werden.



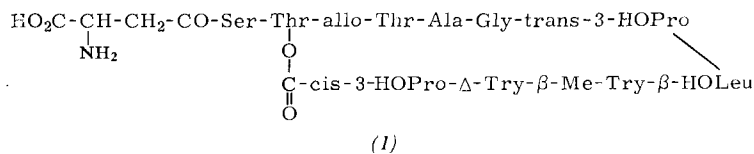
Meerschweinchen-Leberhomogenat synthetisiert S-(Isopropylcarboxymethyl)-glutathion aus Glutathion und Isovaleriansäure. Nieren-Glutathionase wandelt das Syntheseprodukt in Isovalthin um, so daß jenes als direkte Vorstufe des Isovalthins gelten kann.

Eine weitere neue, schwefelhaltige Aminosäure, Isobutein genannt, tritt im Urin fast aller normalen Tiere auf. Ihre Struktur wurde synthetisch als S-(2-Methyl-2-carboxyethyl)-cystein (2) ermittelt.

### Die Struktur des Telomycins

J. C. Sheehan, Cambridge, Mass. (USA)

Das Antibiotikum Telomycin liefert bei saurer Hydrolyse die Aminosäuren Alanin, Asparaginsäure, Glycin, β-Hydroxy-leucin, cis- und trans-3-Hydroxyprolin, Serin, allo-Threonin und Threonin. Zusätzlich erhält man bei alkalischer Hydrolyse Tryptophan und β-Methyltryptophan. D-Aminosäureoxydase zerstört keine dieser Säuren, und chromatographisch ließ sich zeigen, daß jede Aminosäure nur einmal vorhanden ist.



Die Aminosäuresequenz konnte durch partielle alkalische Hydrolyse ermittelt werden. Folgende Peptide wurden isoliert (u.a.): Asp-Ser-Thr-allo-Thr-Ala, Asp-Ser-Threo-allo-Thr, Asp-Ser-Thr, Thr-allo-Thr-Ala, Asp-Ser. Hinzu kommt ein Hexapeptid, Gly-trans-HOPro-β-OHLeu-β-Me-Try-Δ-Try-cis-3-HOPro, das ebenso wie Telomycin eine Bande bei 339 mμ (ε = 22000) zeigt. Modelluntersuchungen ergaben, daß diese Bande dem Dehydrotryptophan (Δ-Try) zuzuordnen ist. – Alle bisher erhaltenen Ergebnisse werden am besten durch die Formel (1) wiedergegeben.

### Konstitution eines Fascioliasis-Allergens [\*]

K. Maekawa und M. Kushihe, Matsuyama (Japan)

Aus Leberegeln wurde ein Allergen isoliert, das elektrophoretisch und in der Ultrazentrifuge einheitlich ist und zu 95 % aus Ribonucleinsäure sowie zu 4,6 % aus Peptid besteht. Die Ribonucleinsäure enthält Adenyl-, Guanyl-, Uridyl- und Cytidylsäure etwa im Verhältnis 1:1:1:1, und das Peptid setzt

[\*] Fascioliasis = Infektion mit Leberegeln.