

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

The Structure of Tryptanthrin¹

Tryptanthrin is an antibiotic, which is produced by the yeast *Candida lipolytica* only in the presence of large amounts of *L*-tryptophan¹. It forms yellow crystals, mp. 266–267°, which could be purified by sublimation in high vacuo at 150–160°, and is a lipophilic neutral compound.

The molecular formula, $C_{15}H_8N_2O_2$, calculated from microanalyses, could be confirmed by a molecular ion peak at m/e 248 in the mass spectrum. Intense fragment peaks at m/e 220 and 192 indicate that both oxygen atoms are present in carbonyl groups, which show absorption bands at 1688 and 1725 cm^{-1} in the infrared absorption spectrum.

The aromatic character of Tryptanthrin is indicated by the ultraviolet absorption spectrum in ethanol¹ and by the high stability not only of the molecular ion (m/e 248 in the mass spectrum), but also of the doubly charged molecular ion (m/e 124, isotopic peaks at 124.5 and 125).

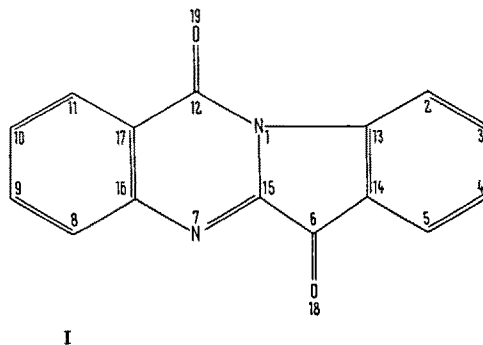
The NMR-spectrum of Tryptanthrin in deuterochloroform shows only a complex group of signals in the range from δ 7.2 to 8.7 ppm (Figure 1). All 8 hydrogen atoms must, therefore, be bound to the aromatic system. Since no N-H resonance appears in the spectrum, also the two nitrogen atoms are claimed to be parts of an enlarged aromatic molecule.

A three-dimensional X-ray analysis has allowed us to assign the formula I to tryptanthrin.

Suitable single crystals were grown from methanol by slow evaporation. Crystal data: $C_{15}H_8N_2O_2$, F.W. = 248.2; monoclinic, $a = 7.46 \pm 0.06$, $b = 7.66 \pm 0.06$, $c = 20.78 \pm 0.16 \text{ \AA}$; $\beta = 109.0 \pm 0.5^\circ$, $V = 1122.7 \text{ \AA}^3$; $F(000) = 512$.

Space group $P2_1/c$ (C_{2h}^2 , No. 14) from systematic absences; $Z = 4$, $D = 1.47 \text{ g cm}^{-3}$. Cu-K α radiation (λ taken

as 1.5418 $\text{\AA}$), $\mu m = 8.4 \text{ cm}^{-1}$. The errors quoted for cell dimensions are the maximum. Intensity data were recorded by the equiinclination WEISSENBERG technique, using Ni-filtered Cu-K α radiation; absorption corrections were not applied, nor were extinction corrections. 1207 independent non-zero reflections were collected and used in the block-diagonal least-squares refinement. The structure was solved by direct methods, according to a procedure² making use of SAYRE's equation applied to 300 reflections with the largest $|E_{hkl}|$'s values. The first *E*-map computed with the set of phases so obtained showed all the non-hydrogen atoms. The chemical species were then recognized by chemical knowledge and by analysis of the electron population of the peaks found in



¹ 92nd communication of the series: Metabolic Products of Microorganisms. – 91st comm. see: F. SCHINDLER and H. ZÄHNER, Arch. Mikrobiol., in press (1971).

² W. FEDELI, Atti del IV Convegno A.I.C. (Cagliari 1970), p. 13.

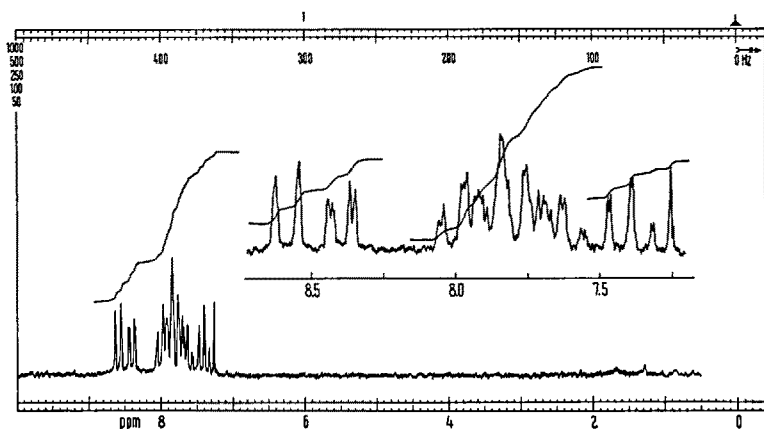


Fig. 1. NMR-Spectrum of tryptanthrin in $CDCl_3$.

the succeeding FOURIER syntheses. All the hydrogen atoms were found in the final difference FOURIER synthesis. A final structure factor calculation including anisotropic temperature factors for the nonhydrogen atoms and B value of $4\text{\AA}^2$ for the hydrogen atoms gave an R value of 0.089.

The structure of Tryptanthrin consists of a series of 4 condensed rings making a completely planar system. Figure 2 shows a projection of the molecule on its mean plane: the largest deviation from this plane is $0.06\text{\AA}$.

The planarity of tryptanthrin, confirmed by the present crystallographic analysis, agrees very well with the aforesaid spectroscopic evidence for an aromatic character of the complete molecule.

A compound of the formula I, 6,12-dihydro-6,12-dioxindolo-[2, 1-b]-quinazoline, had been known before as

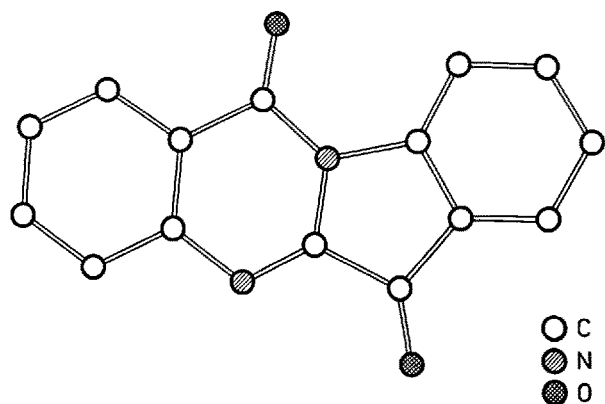


Fig. 2. A schematic drawing of the molecule projected on the mean plane.

a synthetic compound³. However, its formation in living cells and its biological activity were unknown. It is formed by the condensation of isatine methyl ether with *o*-aminobenzaldehyde, followed by the oxidation of the intermediate alcohol (BIRD) or by the condensation of isatinyl chloride with anthranilic acid (FRIEDLÄNDER and ROSCHDESTWENSKY). Synthetic samples prepared according to BIRD and to FRIEDLÄNDER and ROSCHDESTWENSKY³ proved to be identical with the natural compound in thin-layer chromatography, melting point, and by spectroscopic methods.

Zusammenfassung. Eine Röntgenstrukturanalyse des Antibiotikums Tryptanthrin ergab die Strukturformel I. Tryptanthrin erwies sich als identisch mit synthetischem 6,12-Dihydro-6,12-dioxindolo-[2,1-b]-chinazolin.

M. BRUFANI⁴, W. FEDELI⁵, F. MAZZA⁵
A. GERHARD⁶ and W. KELLER-SCHIERLEIN⁶

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi, I^a Cattedra, Roma (Italy), Laboratorio di Strutturistica Chimica 'Giordano Giacomello', CNR, Città Universitaria, Roma (Italy), and Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich, CH-8006 Zürich (Schweiz), 7 July 1971.

³ C. W. BIRD, *Tetrahedron* 19, 901 (1963). – P. FRIEDLÄNDER and N. ROSCHDESTWENSKY, *Ber. dt. chem. Ges.* 48, 1841 (1915).

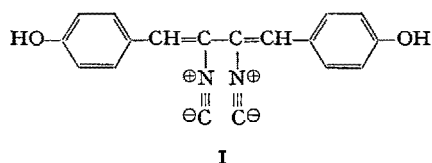
⁴ Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi, I^a Cattedra, Roma (Italy).

⁵ Laboratorio di Strutturistica Chimica 'Giordano Giacomello', CNR, Città Universitaria, Roma (Italy).

⁶ Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8006 Zürich (Switzerland).

Zur Biogenese des Xanthocillins, II¹: Die Herkunft des Stickstoffs der Isonitril-Gruppen

Das Antibiotikum Xanthocillin X entsteht bei der Fermentation von *Penicillium notatum* Westling² und hat die Struktur des 1,4-Bis-(4-hydroxyphenyl)-2,3-diisonitrilbuta-1,3-diens (I)³. Derivate des Xanthocillins (Methyläther, *m*-Methoxy-methyläther) wurden auch in Kulturlösungen einer *Aspergillus*-Art und in *Dichotomomyces albus* aufgefunden⁴.



Wie frühere Untersuchungen zeigten, ist Tyrosin ein guter Vorläufer für das 1,4-Diphenyl-butadien-Gerüst von I, während die Kohlenstoffatome der Isonitril-Gruppen überraschenderweise nicht aus dem bekannten C_1 -Stoffwechsel (Methionin, Formiat) stammen¹.

Die Frage nach der Herkunft der Stickstoffatome in den Isonitril-Gruppen verdient unter diesem Aspekt besonderes Interesse: Es ist denkbar, dass hier die Stickstoffatome des Tyrosins vorliegen, das decarboxyliert und als intakte C_6-C_2-N -Einheit eingebaut wird. Im Laufe der Biosynthese erfolgt an den Stickstoffatomen Verknüpfung mit einem noch unbekannten C-Precursor, wobei im Zuge einer Reaktionsfolge schliesslich die Isonitril-Gruppen entstehen.

Einen alternativen Weg sehen wir im Einbau von Stickstoff in eine Xanthocillin-Vorstufe, die nur aus den Kohlenstoffatomen (C_6-C_2) des Tyrosins besteht. Hier könnte der Stickstoff – etwa durch einen Transaminierungsmechanismus – gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der späteren Isonitril-Gruppe (aus einer Aminosäure?) übertragen werden. In beiden Fällen lässt sich die Entstehung der Isonitril-Funktion durch Dehydratisierung über Formylamino-Zwischenstufen erklären¹.

Wie wir früher durch Einbauversuche mit ^{15}N -markiertem Tyrosin fanden, wird der Stickstoff aus Tyrosin zwar in I eingebaut, die Einbaurrate beträgt für ^{15}N jedoch nur etwa 15% der gleichzeitig ermittelten Einbaurate des α -Kohlenstoffatoms aus Tyrosin (Versuche mit Tyrosin-2- ^{14}C - ^{15}N)¹.

Es lag nahe, dieses Ergebnis durch Transaminierungsreaktionen in der Kultur zu erklären: Dabei kann entweder markierter Stickstoff aus dem eingesetzten Tyrosin-2- ^{14}C - ^{15}N abgespalten und auf den eigentlichen Pre-

¹ 1. Mitteilung: H. ACHENBACH und H. GRIEBACH, *Z. Naturforsch.* 20b, 137 (1965).

² W. ROTHE, *Pharmazie* 5, 190 (1950); *Dt. med. Wschr.* 79, 1080 (1954).

³ I. HAGEDORN und H. TÖNJE, *Pharmazie* 12, 567 (1957).

⁴ K. ANDO, G. TAMURA und K. ARIMA, *J. Antibiot.*, Tokyo 21, 587 (1968). – A. TAKATSUKI, S. SUZUKI, K. ANDO, G. TAMURA und K. ARIMA, *J. Antibiot.*, Tokyo 21, 671 (1968).