

Hans Brockmann, Peter Hocks*) und Werner Müller

Actinomycine, XXIX¹⁾; Actinomycinderivate, I

N-2-Substituierte Actinomycine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 23. September 1966)

Aus 2-Desamino-2-chlor-actinomycin C₂ bzw. C₃ (**2c** bzw. **1c**) und primären sowie sekundären Aminen wurden siebzehn an der Chromophor-Aminogruppe substituierte Actinomycine (**2d–l** und **1d–m**) dargestellt. Einige verwandeln sich im Licht in das zugehörige Actinomycin, keines ist antibiotisch, cancerostatisch oder toxisch wirksamer als Actinomycin C₂ bzw. Actinomycin C₃.

Seit man weiß, daß die antibiotisch wirksamen, toxischen Actinomycine das Wachstum von Impftumoren hemmen²⁾, bei Lymphogranulomatose retardierend wirken können³⁾ und bei Wilms-Tumoren^{4,5)} sowie trophoblastischen Tumoren⁶⁾ therapeutisch brauchbar sind, hat unser Arbeitskreis untersucht, ob sich Actinomycinderivate oder actinomycinähnliche Chromopeptide mit besserem therapeutischen Index finden lassen.

Derivate mit verändertem Chromophor (in **1a–1m** umrahmt) hat man erhalten durch Acetylierung⁷⁾ und Alkylierung⁸⁾ der Aminogruppe sowie durch Substitution an C-7 mit Cl bzw. Br⁹⁾ oder OH, NO₂, NH₂¹⁰⁾; Derivate mit verändertem Peptidteil bei Actinomycinen, die Hydroxyprolin oder Oxoprolin enthalten, und zwar durch Veresterung des Hydroxyprolinrestes^{11–14)} bzw. Reduktion des Oxoprolincarboxyls¹²⁾.

*) Aus der Dissertat. P. Hocks, Univ. Göttingen 1961.

- 1) XXVIII. Mitteil.: H. Brockmann und H. Lackner, Chem. Ber. 100, 353 (1967).
- 2) Ch. Hackmann, Z. Krebsforsch. 58, 607 (1952); 60, 250 (1954); Strahlentherapie 90, 296 (1953); Med. Klin. 49, 1539 (1954).
- 3) G. Schulte, Z. Krebsforsch. 58, 500 (1952); Strahlentherapie 94, 491 (1954).
- 4) S. Farber, Cancer Chemother. Rep. Nr. 13, 159 (1961).
- 5) C. T. C. Tan, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 5, 63 (1964).
- 6) G. T. Ross, L. L. Stolbach und R. Hertz, Cancer Res. 22, 1015 (1962).
- 7) H. Brockmann und B. Franck, Angew. Chem. 68, 68 (1956).
- 8) H. Brockmann, G. Pampus und R. Mecke, Chem. Ber. 92, 3082 (1959).
- 9) H. Brockmann, J. Ammann und W. Müller, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3595.
- 10) H. Brockmann, W. Müller und H. Peterssen-Borstel, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3531.
- 11) H. Brockmann, G. Pampus und J. H. Manegold, Chem. Ber. 92, 1294 (1959).
- 12) H. Brockmann und J. H. Manegold, Chem. Ber. 93, 971 (1960).
- 13) G. Troemel, Dissertat., Univ. Göttingen 1961.
- 14) M. G. Janda, Diplomarb., Univ. Göttingen 1960.

Actinomycinähnliche Chromopeptide sind erst zugänglich geworden, seit man Wege zur Totalsynthese von Actinomycinen¹⁵⁾ kennt. Erste Beispiele sind: Actinomycin-(L-Ser-D-Val-L-Pro-Sar-L-MeVal)¹⁶⁾, Didesmethyl-actinomycin C₁ (D)¹⁷⁾ und Actinomycin-(D-Thr-L-Val-D-Pro-Sar-D-MeVal)¹⁸⁾, der optische Antipode von Actinomycin C₁ (D).

An den hier beschriebenen Actinomycinderivaten sollte geprüft werden, wie sich Substituenten an der Chromophor-Aminogruppe auf das biologische Verhalten auswirken. Ein weiterer Anlaß, sie darzustellen, war die Beobachtung, daß *N*-Methyl-actinomycin C₂ und *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-actinomycin C₃ — beide antibiotisch und cytostatisch viel weniger wirksam als **2a** und **1a** — bei Belichtung in das zugehörige Actinomycin übergehen⁸⁾; eine Reaktion, die nicht nur photochemisch, sondern auch therapeutisch von Interesse ist. Denn sie legt die Frage nahe, ob es biologisch wenig oder gar nicht wirksame *N*-2-substituierte Actinomycine gibt, die 1. genügend haltbar sind, 2. in ausreichender Menge in den Tumor eindringen und 3. dort durch Bestrahlung in carcinostatisch wirksames Actinomycin übergehen. An **1l**, **1m** sowie **2h**—**2l** sollte außerdem geprüft werden, ob man auf dem Umwege über ein Actinomycinderivat Strukturanaloge des Imidazols als Vorstufen von Antimetaboliten in die Tumorzelle bringen kann.

Die Darstellung der siebzehn Derivate war der von *N*-Methyl-actinomycin C₂ und *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-actinomycin C₃⁸⁾ analog: 1. Chlorierung der aus **1a** und **2a** durch milde Säurehydrolyse gewonnenen 2-Desamino-2-hydroxy-actinomycine^{19,20)} **1b** und **2b** mit Thionylchlorid und 2. Umsetzen der entstandenen 2-Desamino-2-chlor-actinomycine²¹⁾ **1c** und **2c** mit den Aminen der Tabelle (S. 1061) in reinstem Tetrahydrofuran. Bei **1d**—**1k** sowie **2d**, **2e** und **2h** war Reaktion 2. bei Raumtemperatur nach 3—24 Stdn. mit Ausbeuten zwischen 70 und 85 % beendet; in den übrigen Fällen mußte auf 65° bzw. 110° erhitzt werden. Die Mehrzahl der Derivate kristallisierte; manche hielten — nachteilig für die Analysenzahlen — hartnäckig Lösungsmittel fest. In konz. Salzsäure zeigen sie rote bzw. violette Halochromie.

Die substituierte Aminogruppe von **1f**, **1g**, **1k**, **1l**, **1m**, **2f**, **2g**, **2h**, **2i**, **2k** und **2l** wird hydrolytisch leichter gegen Hydroxyl ausgetauscht als die Aminogruppe¹⁹⁾ der Actinomycine. 20stdg. Einwirkung von 10-proz. Salzsäure bei Raumtemperatur genügte, um die Derivate — mit Ausnahme von **2i** und **2l**²²⁾ — zu 80 % in das zugehörige 2-Desamino-2-hydroxy-actinomycin (**1b** bzw. **2b**) zu verwandeln; zugleich ein Beweis, daß die Derivate die unveränderten Peptidringe des Ausgangsmaterials (**1a** bzw. **2a**) enthalten.

15) H. Brockmann und H. Lackner, *Naturwissenschaften* **47**, 230 (1960); **48**, 555 (1961); **51**, 384 (1964); **51**, 407 (1964); **51**, 435 (1964); *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 3517.

16) H. Brockmann und H. Lackner, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 3523.

17) H. Brockmann und F. Seela, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 4803.

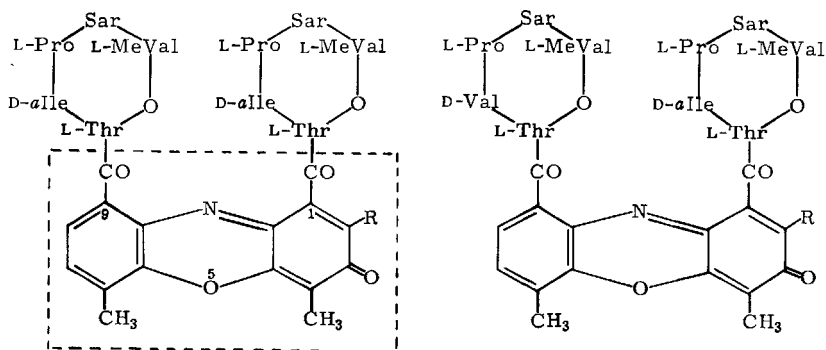
18) H. Brockmann und W. Schramm, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 2331.

19) H. Brockmann und B. Franck, *Chem. Ber.* **87**, 1767 (1954); dort als Desamino-actinomycine bezeichnet.

20) Im Gegensatz zu früheren Mitteilungen beziffern wir die Atome des Phenoxazins jetzt nach dem Ring Index **1960** (Nr. 3290).

21) H. Brockmann, H. Gröne und G. Pampus, *Chem. Ber.* **91**, 1916 (1958); dort als Chlor-actinomycine bezeichnet.

22) **2i** und **2l** wurden durch Säure weitgehend zersetzt, die Ausbeute an **2b** war hier gering.



1a: R = -NH₂

1b: R = -OH

1c: R = -Cl

1d: R = -NH-

1e: R = -NH-CH₂-CH₂-NH₂

1f: R = -NH-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂

1g: R = -N

1h: R = -N

1i: Epimeres von **1h**

1k: R = -N

1l: R = -NH-

1m: R = -NH-

2a: R = -NH₂

2b: R = -OH

2c: R = -Cl

2d: R = -NH-CH(CH₃)₂

2e: R = -N

2f: R = -NH-

2g: R = -NH-

2h: R = -NH-

2i: R = -NH-

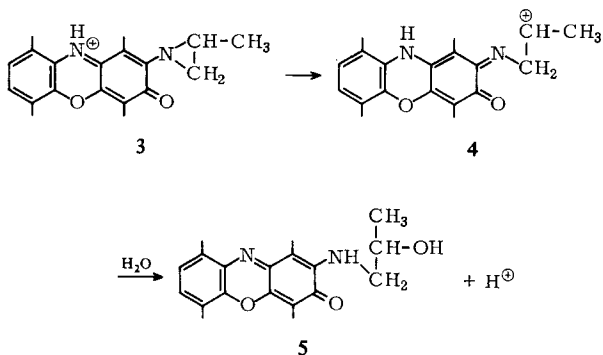
2k: R = -NH-

2l: R = -NH-

Die aus **1c** und Propylenimin gewonnenen epimeren *N*-[Methyl-dimethylen]-actinomycine **1h** und **1i** ließen sich chromatographisch glatt trennen und sind in der Reihenfolge ihrer *R_F*-Werte mit α und β bezeichnet.

Der Aziridinring von **1h** und **1i** wird ebenso wie der von *N*-Dimethylen-actinomycin **C₃** (**1g**) sehr leicht hydrolytisch geöffnet. 0.005*n* H₂SO₄ verwandelte **1h** und **1i** bei Raumtemperatur in wenigen Min. fast quantitativ in eine Verbindung mit gleichen *R_F*-Werten wie das aus **1c** und 2-Hydroxy-propylamin dargestellte *N*-[β -Hydroxy-propyl]-actinomycin **C₃** (**5**). **5** ist zu erwarten, wenn die Ringöffnung der protonierten Epimeren (**3**) — analog der von 2.2-Dimethyl-äthylenimin in verd. Säure²³⁾ — über **4** verläuft.

²³⁾ V. B. Schatz und L. B. Clapp, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5113 (1955).

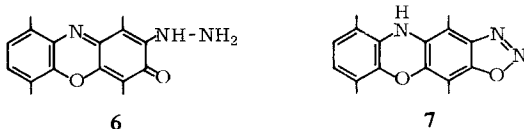


Bemerkenswert ist, daß aus *N*-[1.2.4-Triazolyl-(4)]-actinomycin C₃ (**1m**) bei längerem Kochen in Methanol unter Lichtausschluß Actinomycin C₃ entsteht.

Kristallisiert sind die *N*-2-substituierten Actinomycine im Dunkeln längere Zeit beständig, in Lösung ist ihre Stabilität viel geringer; **2f** und **2l** zersetzen sich schnell. Bei keinem erreicht die antibiotische, cytostatische und toxische Wirksamkeit auch nur annähernd die des zugehörigen Actinomycins. Am größten — doch immer noch um eine Zehnerpotenz geringer als bei der Stammverbindung — war die antibiotische Wirksamkeit von *N*-[β-Diäthylamino-äthyl]-actinomycin C₃ (**1f**) und *N*-[1.2.4-Triazolyl-(4)]-actinomycin C₃ (**1m**). Bei beiden war der therapeutische Index bei Impftumoren nicht größer als bei **1a**.

Von weiteren, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen sei folgendes erwähnt. Aus **1c** und *p*-Phenylendiamin erhielten wir bei Raumtemperatur zu 90% ein chromatographisch einheitliches, amorphes Derivat, nach Entstehung und Analysenzahlen das *N*-[*p*-Amino-phenyl]-actinomycin C₃; und aus **2b** mit Hydroxylamin zu 78% ein kristallisiertes, rotes Oxim, das sich bei Hydrolyse mit 2*n* HCl oder katalytischer Hydrierung wieder in **2b** verwandelte.

1c und wasserfreies Hydrazin gab bei Raumtemperatur zu 76% eine kristallisierte, rote Verbindung, deren Analysenzahlen auf 2-Desamino-2-hydrazino-actinomycin C₃ paßten und die katalytisch hydriert in Actinomycin C₃ (**1a**) überging. Ob ihr Chromophor nach **6** oder **7** zu formulieren ist, bleibt offen. Gegen **6** spricht, daß sie 1. weder Halochromie noch in Dimethylformamid mit Alkalihydroxid²⁴⁾ Violettfärbung zeigt und 2. mit Säure kein 2-Desamino-2-hydroxy-actinomycin C₃ (**1b**) gibt.

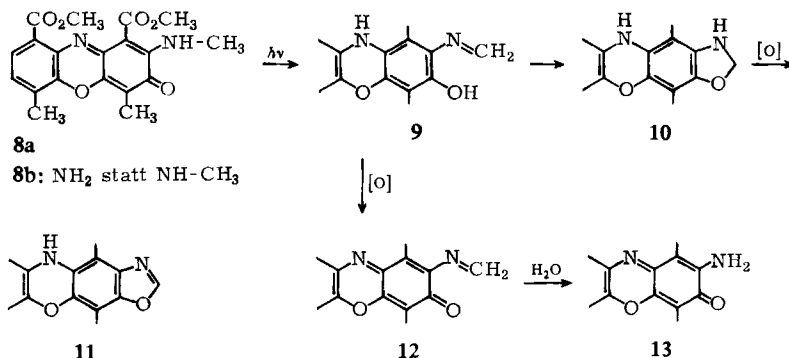


Zur Photolyse *N*-2-substituierter Actinomycine

Die eingehendere photochemische Untersuchung der Actinomycinderivate steht noch aus. Bei orientierenden Versuchen lieferte das extrem lichtempfindliche *N*-Isopropyl-actinomycin C₂ (**2d**) in 50-proz. Methanol als Hauptprodukt Actinomycin C₂ (**2a**). Auch aus *N*-[β-Diäthylamino-äthyl]-actinomycin C₃ (**1f**) erhielten wir bei

²⁴⁾ H. Lackner, Diplomarb., Univ. Göttingen 1957. Violettfärbung tritt nur auf, wenn die Aminogruppe des Actinomycin-Chromophors frei oder monosubstituiert ist.

Belichtung in wäßr. Lösung das zugehörige **1a**. Beide eignen sich wegen ihrer geringen Stabilität nicht für therapeutische Versuche. Geeigneter dafür dürfte das in kristallisierter Form haltbare und in Lösung bei Lichtabschluß leidlich beständige **2e** sein. Seine Photolyse zu **2a** in wäßr. Lösung bei pH 6.1–7.2 gab sich durch eine mindestens zwölffache Zunahme der antibiotischen Wirksamkeit zu erkennen. Bei **1g**, **1h** und **1i** dagegen blieb sie unverändert.



Die zuerst bei *N*-Methyl-actinomycin C₂ und *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-actinomycin C₃ beobachtete Photolyse⁸⁾ an N-2 des Chromophors ist später bei *N*-Alkylderivaten des Actinocin-dimethylesters **8b**²⁵⁾ eingehender untersucht worden^{26,27)}. Belichtung von **8a** unter Sauerstoffausschluß in Benzol/Methanol lieferte **11**, was zur Annahme führte, daß aus **8a** über ein (hier nicht formuliertes) Zwitter-Ion die Schiffsche Base **9** und aus dieser **10** entsteht, das durch noch vorhandenes **8a** zu **11** dehydriert wird. Die Photolyse von *N*-Methyl-actinomycinen zu Actinomycinen bei Luftzutritt käme dann dadurch zustande, daß Luftsauerstoff die entsprechende Schiffsche Base **9** zum leicht zu **13** hydrolysierbaren **12** dehydriert, bevor Ringschluß von **9** zu **10** eintritt. Und gleiches läßt sich für die Photolyse anderer monoalkylierter Actinomycine annehmen.

Die im Vergleich zu **1g**, **1h** und **1i** größere Lichtempfindlichkeit von **2e** findet ihr Analogon bei den entsprechenden Derivaten von **8b**. Unter Stickstoff in Benzol belichtet liefert das *N*-Trimethylen-derivat schnell und in guter Ausbeute **11**, während die *N*-Dimethylenverbindung unverändert bleibt²⁷⁾. Ob dementsprechend bei Belichtung von **2e** vorwiegend ein Chromopeptid mit der Chromophorstruktur **11** entsteht, haben wir noch nicht geprüft. Daß Actinomycin C₂ (**2a**) nicht das Hauptprodukt ist, zeigt der relativ geringe Anstieg der antibiotischen Wirksamkeit. Die Photolyse **2e** \rightarrow **2a** wäre verständlich, wenn der Vierring von **2e** in gewissem Umfang so reagiert, wie für den Aziridinring von *N*-Dimethylen-actinocin-dimethylester angenommen²⁷⁾; d. h., wenn als Zwischenprodukt ein monoalkyliertes **2a** entsteht, das analog **8a** \rightarrow **9** \rightarrow **12** \rightarrow **13** in **2a** übergeht.

²⁵⁾ H. Brockmann und H. Muxfeldt, Chem. Ber. **91**, 1242 (1958).

²⁶⁾ S. G. Levene und M. C. Wani, J. org. Chemistry **30**, 3185 (1965).

²⁷⁾ M. C. Wani und S. G. Levene, J. org. Chemistry **31**, 2564 (1966).

Für die Prüfung der Actinomycinderivate auf cancerostatische Wirksamkeit bei verschiedenen Neoplasmen danken wir Herrn Dr. Ch. Hackmann, Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, sowie Herrn Dr. J. H. Burchenal, Divisions of Experimental and Clinical Chemotherapy of the Sloan-Kettering Institute for Cancer Research and Cornell University Medical College New York, N. Y.

Für finanzielle Unterstützung unserer Arbeit sind wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Alle Umsetzungen wurden unter Lichtausschluß durchgeführt. Die Chromatogrammmrohre waren mit Stanniol umkleidet.

Das als Reaktionsmedium verwendete Tetrahydrofuran wurde vor Gebrauch 5 Stdn. über Natrium gekocht, abdestilliert und über LiAlH_4 destilliert.

Lösungsmittelsysteme (LS) für die Verteilungschromatographie an Cellulose: Butanol/Dibutyläther (2:3)/10-proz. wäbr. Natrium-*m*-kresotinat (LS I). Butylacetat/Dibutyläther (2:3)/10-proz. wäbr. Natrium-*m*-kresotinat (LS II). Butanol/Dibutyläther (1:1)/10-proz. wäbr. Natrium-*m*-kresotinat (LS III). Butylacetat/Dibutyläther (1:1)/10-proz. wäbr. Natrium-*m*-kresotinat (LS IV). Die Kresotinatlösungen waren mit *m*-Kresotinsäure gesättigt. Butanol/Dibutyläther (2:3)/3-proz. wäbr. Natrium-naphthalin-2-sulfonat (LS V).

Um die chromatographisch abgetrennten Actinomycinderivate von Kresotinat und Kresotinsäure zu befreien, verdampfte man das Eluat der betreffenden, aus der Säule herausgeschnittenen Zone i. Vak. zur Trockene, wusch die Benzollösung des Rückstandes mit wäbr. NaHCO_3 , verjagte das Benzol i. Vak. und kristallisierte das hinterbliebene Actinomycinderivat in der angegebenen Weise um.

RC_2 -Wert bzw. RC_3 -Wert: Papierchromatographische Laufstrecke des Derivates/Laufstrecke von Actinomycin C_2 bzw. C_3 .

Die zur Analyse verwendeten Präparate waren 5 Stdn. bei 60–65° i. Hochvak. getrocknet. Alle Schmp. wurden im Berl-Block bestimmt und korrigiert. Wegen der intensiven Farbe der Lösungen ist die Fehlerbreite der spezif. Drehung groß.

Die Absorptionskurven wurden mit dem Zeiß-Spektralphotometer PMQ II aufgenommen. ϵ_{max} in Klammern hinter den λ_{max} -Werten.

Überführung *N*-2-substituierter Actinomycine in 2-Desamino-2-hydroxy-actinomycine: 20 mg Actinomycinderivat in 2 ccm konz. HCl versetzte man mit 6 ccm Wasser, extrahierte die 24 Stdn. bei Raumtemperatur gehaltene Lösung mit Chloroform und chromatographierte den Rückstand des Chloroformauszuges aus LS V an Cellulose. Das 1b bzw. 2b der Hauptzone wurde durch R_F -Wert, Absorptionskurve (Methanol) und grüne SnCl_2 -Reaktion identifiziert.

N-Isopropyl-actinomycin C_2 (2d): Eine Lösung von 0.5 g 2-Desamino-2-chlor-actinomycin C_2 (2c)²¹ und 0.15 ccm Isopropylamin in 15 ccm Tetrahydrofuran hielt man 24 Stdn. bei 20°, versetzte mit 150 ccm Äthylacetat, schüttelte viermal mit 150 ccm Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der über Na_2SO_4 getrockneten Äthylacetatphase aus Benzol/Äthylacetat (1:1) an Aluminiumoxid II. Das aus der Hauptzone eluierte 2d kristallisierte aus Äthylacetat/Cyclohexan in dunkelroten Prismen vom Schmp. 245–248° (Zers.). Ausb. 75%. $[\alpha]_{644}^{20}$: $-218 \pm 20^\circ$ ($c = 0.18$, Chloroform).

$C_{66}H_{94}N_{12}O_{16}$ (1311.5) Ber. C 60.45 H 7.23 N 12.82 Gef. C 60.66 H 7.51 N 12.37

Belichtung: 5 mg **2d** in 5 ccm 50-proz. Methanol belichtete man in 10 cm Abstand 8 Stdn. mit einer 15 W-Mikroskoplampe (Zeiß), verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Äthylacetat. Der Verdampfungsrückstand der organischen Phase wurde durch R_F -Werte (LS I, LS II) als *Actinomycin C₂* identifiziert. Andere, gefärbte oder fluoreszierende Reaktionsprodukte waren nicht nachzuweisen.

N-Cyclohexyl-actinomycin C₃ (**1d**): Eine Lösung von 0.5 g *2-Desamino-2-chlor-actinomycin C₃* (**1c**)²¹ und 0.2 g *Cyclohexylamin* (frisch destilliert) in 15 ccm Tetrahydrofuran hielt man 7 Stdn. bei 20°, verdünnte mit 200 ccm Benzol, schüttelte fünfmal mit 150 ccm Wasser durch und verdampfte die über Na₂SO₄ getrocknete Benzolphase i. Vak. zur Trockene. Das hinterbliebene **1d** kristallisierte aus Methanol in roten Blättchen. Ausb. 72%. $[\alpha]_{644}^{20}$: $-232 \pm 25^\circ$ ($c = 0.18$, Chloroform).

C₇₀H₁₀₀N₁₂O₁₆ (1365.6) Ber. C 61.56 H 7.38 N 12.31 Gef. C 61.44 H 7.49 N 12.27

N-[\beta-Amino-äthyl]-actinomycin C₃ (**1e**): Zu 0.35 g **1c** in 10 ccm Tetrahydrofuran gab man 0.05 ccm wasserfreies *Äthylendiamin*, hielt das bald trübe werdende Gemisch 3 Stdn. bei Raumtemperatur, verdünnte mit 100 ccm Äthylacetat, schüttelte viermal mit je 75 ccm Wasser durch und verdampfte die über Na₂SO₄ getrocknete Äthylacetatphase i. Vak. zur Trockene. Der Rückstand wurde in 4 ccm Äthylacetat aufgenommen und die Abscheidung des in gelbroten Kristallen ausgefallenen **1e** durch langsame Zugabe von 15 ccm Cyclohexan vervollständigt. Ausb. 72%. Schmp. 238–245° (Zers.). $[\alpha]_{589}^{21}$: $-242 \pm 6^\circ$ ($c = 0.33$, Chloroform). λ_{\max} (Chloroform): 440 m μ (25000), Schulter bei 462 m μ .

C₆₆H₉₅N₁₃O₁₆ (1325.9) Ber. C 59.73 H 7.22 N 13.73 Gef. C 59.84 H 7.45 N 13.20

N-[\beta-Diäthylamino-äthyl]-actinomycin C₃ (**1f**): Eine Lösung von 1.2 g **1c** und 1.2 ccm *N,N-Diäthyl-äthylendiamin* in 50 ccm Tetrahydrofuran hielt man 7 Stdn. bei 20°, verdünnte mit 100 ccm Äthylacetat und schüttelte mehrmals mit Wasser durch. Aus der auf 5 ccm eingeeengten, bis zur Trübung mit Cyclohexan versetzten Äthylacetatphase kristallisierte **1f** in dunkelroten Prismen vom Schmp. 230° (Zers.). Ausb. 87%. $[\alpha]_{644}^{20}$: $-208 \pm 10^\circ$ ($c = 0.63$, in Chloroform). RC_3 -Wert: 0.89 (LS I); 0.46 (LS II). λ_{\max} (Methanol): 446 m μ (22300); 248 m μ (26000).

C₇₀H₁₀₃N₁₃O₁₆ (1382.7) Ber. C 60.79 H 7.51 N 13.16 Gef. C 61.33 H 7.83 N 12.51

Belichtung: 70 mg **1f** verrieb man mit 70 mg D-Glucose, löste in 70 ccm Wasser und belichtete im Thermostaten bei 20° 45 Min. in 10 cm Abstand mit einem Hochdruck-Quarzbrenner (Typ 919510, Braun, Melsungen). Das mit 20 ccm Äthylacetat extrahierte Reaktionsprodukt chromatographierte man in LS II an Cellulose und erhielt aus der rotgelben Hauptzone 53 mg Ausgangsmaterial (charakterisiert durch Absorptionskurve, spezif. Drehung, R_F -Werte in LS I und LS II) und aus einer gelben, schneller wandernden Zone *Actinomycin C₃* (4 mg) (charakterisiert durch Absorptionskurve, R_F -Werte und bakteriostatische Wirksamkeit).

N-Dimethylen-actinomycin C₃ (**1g**): Eine Lösung von 2.3 g **1c** in 2 ccm frisch dest. *Äthylenimin* und 90 ccm Tetrahydrofuran hielt man 22 Stdn. bei 0°, verdünnte mit 100 ccm Benzol, schüttelte mehrmals mit Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Benzolphase aus 10 ccm Äthylacetat an Aluminiumoxid IV. Das ins Eluat gewanderte **1g** kristallisierte aus Benzol/Cyclohexan in orangefarbenen Blättchen vom Schmp. 238° (Zers.). Ausb. 84%. RC_3 -Wert: 1.26 (LS I); 0.70 (LS II). $[\alpha]_D^{20}$: $-167 \pm 10^\circ$ ($c = 0.63$, in Chloroform). λ_{\max} (Methanol): 418 m μ (20200).

C₆₆H₉₂N₁₂O₁₆ (1309.5) Ber. C 60.50 H 7.08 N 12.83 Gef. C 60.53 H 7.19 N 12.23

α - und β -*N*-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C₃ (**1h**, **1i**): Eine Lösung von 3 g **1c** in 30 ccm Tetrahydrofuran — nach Zugabe von 1 ccm frisch dest. Propylenimin 13 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten — verdünnte man mit 650 ccm Benzol, schüttelte viermal mit 80 ccm Wasser durch und verdampfte die über Na₂SO₄ getrocknete Benzolphase i. Vak. bei 30°.

Bei Chromatographie des Rückstandes im System Butanol/Dibutyläther (2:5)/10-proz. wäßr. Natrium-*m*-kresotinat, mit *m*-Kresotinsäure gesättigt, an einer 78 × 4.6-cm-Cellulose-säule bildeten **1h** und **1i** zwei gut getrennte Zonen, die ausgeschnitten und mit Benzol eluiert wurden. Beide Epimeren wurden aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert.

α -*N*-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C₃ (aus der langsamer wandernden Zone), Ausb. 1.34 g, Schmp. 229° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $-166 \pm 3^\circ$ ($c = 0.11$, Methanol). λ_{\max} (Methanol): 419 m μ (22000).

C₆₇H₉₄N₁₂O₁₆ (1322.9) Ber. C 60.78 H 7.16 N 12.71 Gef. C 60.33 H 7.30 N 12.43

β -*N*-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C₃ (aus der schneller wandernden Zone), Ausb. 1.22 g, Schmp. 231° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $-208 \pm 3^\circ$ ($c = 0.08$, Methanol). λ_{\max} (Methanol): 419 m μ (22000).

C₆₇H₉₄N₁₂O₁₆ (1322.9) Ber. C 60.78 H 7.16 N 12.71 Gef. C 60.36 H 7.32 N 11.99

Überführung von α - und β -*N*-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C₃ (**1h**, **1i**) in *N*-[β -Hydroxy-propyl]-actinomycin C₃ (**5**): Je 10 mg **1h** und **1i** in 5 ccm 2-proz. wäßr. Natrium-naphthalin-2-sulfonat versetzte man mit 0.01 ccm 2*n* H₂SO₄, verdünnte nach 5 Min. mit Wasser, extrahierte mit Äthylacetat und verdampfte die dreimal mit Wasser gewaschene, über Na₂SO₄ getrocknete Äthylacetatphase i. Vak. Der Rückstand zeigte bei beiden Ansätzen im Ringchromatogramm (LS IV) oder Butanol/Dibutyläther (1:2)/3-proz. wäßr. Natrium-naphthalin-2-sulfonat nur eine Zone (R_F -Wert wie beim Umsetzungsprodukt aus **1c** und 2-Hydroxy-propylamin).

Umsetzung von **1c** mit 2-Hydroxy-propylamin: Eine mit 0.1 ccm 2-Hydroxy-propylamin versetzte Lösung von 10 mg **1c** in 2 ccm Tetrahydrofuran verdünnte man nach 10 Min. mit Wasser, extrahierte mit Äthylacetat und erhielt nach Verdampfen der über Na₂SO₄ getrockneten Äthylacetatphase *N*-[β -Hydroxy-propyl]-actinomycin C₃ (**5**), das im Ringpapierchromatogramm neben der Hauptzone ($R_F = 0.26$) nur noch eine sehr schwache Zone mit dem R_F -Wert des Actinomycins C₃ zeigte.

N-Trimethylen-actinomycin C₂ (**2e**): Eine Lösung von 0.5 g **2c** in 15 ccm Tetrahydrofuran — mit 0.5 ccm Trimethylenimin versetzt und 6 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten — verdünnte man mit 300 ccm Benzol, schüttelte viermal mit 50 ccm Wasser durch, verdampfte die über Na₂SO₄ getrocknete Benzolphase bei 30° i. Vak. und chromatographierte den Rückstand im System LS IV an Cellulose. Das in der Hauptzone enthaltene **2e** kristallisierte aus Äthylacetat/Methanol in tiefroten Bipyramiden. Ausb. 80%. Schmp. 230° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $-153 \pm 3^\circ$ ($c = 0.1$, Äthanol). λ_{\max} (Wasser): 461 m μ (23000).

C₆₆H₉₂N₁₂O₁₆ (1308.8) Ber. C 60.51 H 7.09 N 12.84 Gef. C 59.26 H 7.25 N 12.55

N-[3-Aza-pentamethylen]-actinomycin C₃ (**1k**): Eine eisgekühlte Lösung von 0.75 g **1c** hielt man nach Zugabe von 0.13 g Piperazin (Farbumschlag von Orange nach Dunkelrot) unter Lichtabschluß 2 Stdn. bei 0°, verdünnte mit 30 ccm Benzol, schüttelte mehrmals mit Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Benzolphase aus LS II an Cellulose. Das aus der roten Hauptzone gewonnene **1k** kristallisierte aus Benzol/Cyclohexan in dunkelroten Bipyramiden vom Schmp. 231° (Zers.). Ausb. 78%. RC_3 -Wert: 1.35 (LS I); 0.39 (LS II). λ_{\max} (Methanol): 463 m μ (14700); 247 m μ (22200).

C₆₈H₉₇N₁₃O₁₆ (1352.5) Ber. C 60.36 H 7.17 N 13.47 Gef. C 61.34 H 7.56 N 12.60

N-[*Pyridyl*-(2)]-actinomycin C₂ (**2f**): 0.5 g **2c**, 6 g 2-Amino-pyridin (frisch aus Ligroin umkristallisiert) und 20 ccm Tetrahydrofuran erhitzte man im Einschlußrohr 64 Stdn. auf 110°, verdünnte mit 80 ccm Äthylacetat, schüttelte mehrmals mit Wasser aus und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Äthylacetatphase aus LS I an Cellulosepulver. Aus der roten Hauptzone erhielt man amorphes, dunkelrotes **2f**. Ausb. 90%. *RC*₂-Wert: 1.10 (LS I); 0.65 (LS II). $[\alpha]_{644}^{20}$: $-190 \pm 10^\circ$ ($c = 0.27$, in Chloroform). λ_{\max} (Methanol): 448 m μ (19000); 250 m μ (31000).

C₆₈H₉₁N₁₃O₁₆ (1346.5) Ber. C 60.60 H 6.76 N 13.52 Gef. C 61.61 H 7.32 N 12.88

N-[*Pyrimidinyl*-(2)]-actinomycin C₂ (**2g**): Eine Lösung von 0.4 g **2c** und 3.8 g 2-Amino-pyrimidin in 30 ccm Tetrahydrofuran erhitzte man im Einschlußrohr 40 Stdn. auf 110°, verdünnte mit 50 ccm Benzol, schüttelte wiederholt mit Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Benzolphase aus LS II an Cellulose. Eine unter der Hauptzone liegende gelbe Zone enthielt 180 mg **2c**. Das aus der Hauptzone gewonnene **2g** chromatographierte man aus Äthylacetat an Aluminiumoxid IV. Aus dem eingeeengten Eluat schied sich **2g** in roten Kristalldrusen ab, Schmp. 235° (Zers.). Ausb. 53%, bezogen auf umgesetztes **2c**. *RC*₂-Wert: 0.84 (LS I); 0.35 (LS II). $[\alpha]_D^{20}$: $-144 \pm 10^\circ$ ($c = 0.33$, in Chloroform). λ_{\max} (Methanol): 458 m μ (7150); 373 m μ (11700); 257 m μ (16200).

C₆₇H₉₀N₁₄O₁₆ (1347.5) Ber. C 59.72 H 6.68 N 14.55 Gef. C 59.23 H 6.46 N 14.34

N-[1.2.4-Triazolyl-(3)]-actinomycin C₃ (**1l**): Man erhitzte 0.3 g **1c**, 0.3 g 3-Amino-1.2.4-triazol und 30 ccm Tetrahydrofuran im Einschlußrohr 29 Stdn. auf 80°, verdünnte mit 50 ccm Chloroform, schüttelte mehrmals mit Wasser aus und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Chloroformphase aus LS III an Cellulosepulver. Aus der Hauptzone erhielt man in 38-proz. Ausb. dunkelrotes, amorphes **1l**. *RC*₃-Wert: 0.26 (LS III); 0.45 (LS V). λ_{\max} (Methanol): 480 m μ (4300); 375 m μ (8000); 257 m μ (11900).

C₆₆H₉₁N₁₅O₁₆ (1350.5) Ber. C 58.72 H 6.74 N 15.57 Gef. C 59.21 H 6.92 N 14.83

N-[1.2.4-Triazolyl-(4)]-actinomycin C₃ (**1m**): 0.2 g **1c** und 0.2 g 4-Amino-1.2.4-triazol in 20 ccm Tetrahydrofuran erhitzte man im Einschlußrohr 17 Stdn. auf 100°, verdünnte die tiefrot gewordene Lösung mit 50 ccm Chloroform, schüttelte mehrmals mit Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der Chloroformphase aus LS II an Cellulose. Das aus der dunkelroten Hauptzone erhaltene **1m** schied sich aus Benzol/Cyclohexan in dunkelroten Kristallen vom Schmp. 232° (Zers.) ab. Ausb. 45%. *RC*₃: 0.24 (LS III); 0.07 (LS V). $[\alpha]_{644}^{20}$: $-250 \pm 20^\circ$ ($c = 0.18$, in Chloroform). λ_{\max} (Methanol): 423 m μ (12750).

C₆₆H₉₁N₁₅O₁₆ (1350.5) Ber. C 58.72 H 6.74 N 15.57 Gef. C 59.47 H 6.80 N 14.99

Umwandlung von 1m in Actinomycin C₃: Eine Lösung von 54 mg **1m** in 5 ccm Methanol kochte man 24 Stdn. unter Rückfluß und chromatographierte deren Verdampfungsrückstand aus LS I an Cellulosepulver. Von der roten Zone des unveränderten **1m** trennte sich eine schneller wandernde, gelbe Zone ab, deren mit Wasser gewaschenes Benzoleluat beim Verdampfen 12 mg kristallisiertes Actinomycin C₃ hinterließ (identifiziert durch Absorptionsspektrum, *R_F*-Werte und antibiotische Wirksamkeit gegen *Bac. subtilis*).

N-[*Pyrazolyl*-(4)]-actinomycin C₂ (**2h**): Eine Lösung von 1 g 4-Nitro-pyrazol²⁸⁾ in 70 ccm Tetrahydrofuran schüttelte man mit Pd-BaSO₄-Katalysator 5 Stdn. unter Wasserstoff, versetzte mit einer Lösung von 1 g **2c** in 30 ccm Tetrahydrofuran, hielt die Mischung 18 Stdn. bei Raumtemperatur und verdampfte i. Vak. zur Trockene. Das hinterbliebene **2h** wurde aus LS I an Cellulose chromatographiert und kristallisierte aus Methanol/Diäthyläther (1:10)

²⁸⁾ M. J. S. Dewar und F. E. King, J. chem. Soc. [London] 1945, 114.

in dunkelroten Bipyramiden vom Schmp. 239° (Zers.). Ausb. 78%. RC_2 : 0.57 (LS III); 0.86 (LS V). λ_{\max} (Methanol): 446 m μ (23000).

$C_{66}H_{90}N_{14}O_{16}$ (1335.5) Ber. C 59.37 H 6.80 N 14.69 Gef. C 59.25 H 6.99 N 14.25

N-[*Pyrazolyl*-(3)]-actinomycin C_2 (2i): 0.3 g 2 c, 0.3 g 3-Amino-pyrazol²⁹⁾ (frisch destilliert, Sdp. 131—133°), 0.4 g Triäthylamin und 30 ccm Tetrahydrofuran hielt man im Einschlußrohr 5 Stdn. bei 90°. Zugabe von 100 ccm Benzol zur tiefrot gewordenen Lösung, Ausschütteln mit Wasser, Verdampfen der Benzolphase und Chromatographie des Rückstandes aus LS I an Cellulosepulver lieferte in 76-proz. Ausb. amorphes, rotes 2i. RC_2 : 0.79 [Butanol/Dibutyläther (1 : 3)]/3-proz. wäßr. Natrium-naphthalin- β -sulfonat]; 0.98 (LS V).

$C_{66}H_{90}N_{14}O_{16}$ (1335.5) Ber. C 59.37 H 6.80 N 14.69 Gef. C 59.43 H 7.20 N 14.22

N-[3-Carbamoyl-pyrazolyl-(4)]-actinomycin C_2 (2k): Eine Suspension von 0.5 g 4-Nitro-3-carbamoyl-pyrazol³⁰⁾ und Pd-BaSO₄-Katalysator in 100 ccm Tetrahydrofuran schüttelte man 5 Stdn. unter Wasserstoff, gab die Lösung des entstandenen 4-Amino-3-carbamoyl-pyrazols zu einer Lösung von 0.5 g 2c in 100 ccm Tetrahydrofuran und hielt 2 Tage bei 65°, wobei sich die rote Farbe vertiefte. Nach Chromatographie des Verdampfungsrückstandes in LS I kristallisierte 2k aus 25 ccm Methanol/Äther (1:10) in dunkelbraunen Bipyramiden vom Schmp. 240° (Zers.). Ausb. 89%. RC_2 : 0.54 (LS I); 0.73 (LS V). λ_{\max} (Methanol): 455 m μ (19900); 252 m μ (25600).

$C_{67}H_{91}N_{15}O_{17}$ (1378.5) Ber. C 58.34 H 6.65 N 15.23 Gef. C 57.97 H 6.84 N 15.83

N-[4-Carbamoyl-1.2.3-triazolyl-(5)]-actinomycin C_2 (2l): Eine Lösung von 0.2 g 2c und 200 mg 5-Amino-4-carbamoyl-1.2.3-triazol³¹⁾ in 20 ccm trockenem Pyridin hielt man 18 Stdn. bei 65°, verdünnte mit 30 ccm Benzol, schüttelte mehrmals mit Wasser (pH 7.2) durch, verdampfte die Benzolphase i. Vak. zur Trockene und chromatographierte den Rückstand im System LS V unter Überdruck an Cellulosepulver. Das Äthylacetateluat der hellbraunen Hauptzone wurde mit Wasser vom pH 7.2 durchgeschüttelt und hinterließ beim Verdampfen amorphes, gelbrotes 2l. Ausb. 64%. RC_2 : 0.54 (LS V); 0.35 (LS I). λ_{\max} (Methanol): 448 m μ (19600); 246 m μ (29500).

$C_{66}H_{90}N_{16}O_{17}$ (1379.5) Ber. C 57.44 H 6.57 N 16.22 Gef. C 57.97 H 6.84 N 15.28

Umsetzung von 2-Desamino-2-chlor-actinomycin C_3 (1c) mit Hydrazin: Zu 0.7 g 1c in 10 ccm Tetrahydrofuran gab man 0.05 ccm wasserfreies Hydrazin (Farbumschlag von Gelb nach Karminrot), verdünnte nach 1 Stde. mit 150 ccm Äthylacetat, schüttelte viermal mit je 70 ccm Wasser durch und erhielt aus der über Na₂SO₄ getrockneten Äthylacetatphase beim Einengen i. Vak. (25°) rote Prismen vom Schmp. 230° (Zers.). Ausb. 76%. $[\alpha]_{644}^{20}$: $-30 \pm 7^\circ$ ($c = 0.55$, Chloroform). λ_{\max} (Chloroform): 510 m μ (16500), 368 m μ , 290 m μ .

$C_{64}H_{91}N_{13}O_{16}$ (1298.6) Ber. C 59.17 H 7.01 N 14.02 Gef. C 58.63 H 7.36 N 13.73

Umsetzung von 2-Desamino-2-chlor-actinomycin C_3 (1c) mit *p*-Phenylendiamin: Zu 0.5 g 1c in 15 ccm Tetrahydrofuran gab man 0.1 g frisch sublimiertes *p*-Phenylendiamin (Farbumschlag von Gelbrot über Braun nach Dunkelgrün), verdünnte nach 3 Stdn. mit 150 ccm Äthylacetat, schüttelte dreimal mit je 75 ccm Wasser durch und erhielt aus der über Na₂SO₄ getrockneten und i. Vak. auf 5 ccm eingengten Äthylacetatphase nach Zugabe von 100 ccm Cyclohexan amorphes, schwarzes Actinomycinderivat. Ausb. 90%. Papierchromatographisch

²⁹⁾ R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. 78, 784 (1956).

³⁰⁾ R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. 78, 2418 (1956).

³¹⁾ J. R. E. Hoover und R. A. Day, J. Amer. chem. Soc. 78, 5832 (1956).

einheitlich in LS I und Butylacetat/Dibutyläther/3-proz. wäßr. Natrium-naphthalin-2-sulfonat. In Chloroform bräunlich gelb, in verd. H₂SO₄ karminrot löslich. λ_{\max} (Chloroform): 556 m μ (7000), 450 m μ (21000). λ_{\max} (5-proz. Schwefelsäure): 497 m μ (21000).

C₇₀H₉₅N₁₃O₁₆ (1373.9) Ber. C 61.14 H 6.97 N 13.25 Gef. C 60.18 H 7.24 N 12.85

N-2-Substituierte Actinomycine

Derivat	Umgesetztes Amin	Eigenschaften	Antibiotische Wirksamkeit (<i>B. subtilis</i> *)
N-Isopropyl-actinomycin C ₂ (2d)	Isopropylamin	Dunkelrote Prismen**) sehr lichtempfindlich	1 : 4 × 10 ⁵
N-Cyclohexyl-actinomycin C ₃ (1d)	Cyclohexylamin	Rote Blättchen**)	1 : 8 × 10 ⁵
N-[β -Amino-äthyl]-actinomycin C ₃ (1e)	Äthylendiamin	Gelbrote Kristalle**) lichtempfindlich	1 : 6 × 10 ⁴
N-[β -Diäthylamino-äthyl]-actinomycin C ₃ (1f)	N,N-Diäthyl-äthylendiamin	Dunkelrote Prismen**) sehr lichtempfindlich	1 : 1.6 × 10 ⁶
N-Dimethylen-actinomycin C ₃ (1g)	Äthylenimin	Orangefarbene Blättchen**)	1 : 3 × 10 ⁴
α -N-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C ₃ (1h)	Propylenimin	Gelbrote Kristalle**)	1 : 2.5 × 10 ⁴
β -N-[Methyl-dimethylen]-actinomycin C ₃ (1i)	Propylenimin	Gelbrote Kristalle**)	< 1 : 2 × 10 ⁴
N-Trimethylen-actinomycin C ₂ (2e)	Trimethylenimin	Tiefrote Bipyramiden**)	1 : 10 ⁵
N-[3-Aza-pentamethylen]-actinomycin C ₃ (1k)	Piperazin	Dunkelrote Bipyramiden***) sehr lichtempfindlich	1 : 8 × 10 ⁵
N-[Pyridyl-(2)]-actinomycin C ₂ (2f)	2-Amino-pyridin	Dunkelrot, amorph***) in Lösung unbeständig	< 1 : 2 × 10 ⁴
N-[Pyrimidinyl-(2)]-actinomycin C ₂ (2g)	2-Amino-pyrimidin	Dunkelrote Kristalle**)	1 : 4 × 10 ⁵
N-[1.2.4-Triazolyl-(3)]-actinomycin C ₃ (1l)	3-Amino-1.2.4-triazol	Dunkelrot, amorph**)	1 : 1.3 × 10 ⁴
N-[1.2.4-Triazolyl-(4)]-actinomycin C ₃ (1m)	4-Amino-1.2.4-triazol	Dunkelrote Rhomben**)	1 : 3 × 10 ⁶
N-[Pyrazolyl-(4)]-actinomycin C ₂ (2h)	4-Amino-pyrazol	Dunkelrote Bipyramiden***)	< 1 : 2 × 10 ⁴
N-[Pyrazolyl-(3)]-actinomycin C ₂ (2i)	3-Amino-pyrazol	Tiefrot, amorph***)	< 1 : 2 × 10 ⁴
N-[3-Carbamoyl-pyrazolyl-(4)]-actinomycin C ₂ (2k)	4-Amino-3-carbamoyl-pyrazol	Dunkelbraune Bipyramiden***)	< 1 : 2 × 10 ⁴
N-[4-Carbamoyl-1.2.3-triazolyl-(5)]-actinomycin C ₂ (2l)	5-Amino-4-carbamoyl-1.2.3-triazol	Gelbrot, amorph, in Lösung leicht zersetzlich***)	< 1 : 2 × 10 ⁴

*) Stamm durch Actinomycin C₃ bis zur Verdünnung 1 : 2 × 10⁷ gehemmt.

***) In konz. HCl rot.

****) In konz. HCl violett.

2-Desamino-2-hydroxy-actinomycin C₂-oxim: 0.1 g 2-Desamino-2-hydroxy-actinomycin C₂ (2b) und 0.4 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 5 ccm Methanol erhitzte man 12 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte mit 25 ccm Benzol, schüttelte mehrmals mit Wasser durch und chromatographierte den Verdampfungsrückstand der über Na₂SO₄ getrockneten Benzolphase in LS V an Cellulose. Das aus der herausgeschnittenen Hauptzone mit Benzol eluierte Oxim kristallisierte aus Äthylacetat in dunkelroten Rhomben vom Schmp. 235° (Zers.). Ausb. 78%. RC₂: 0.71 (LS II). In LS II war der R_F-Wert des Oxims etwa doppelt so groß wie der von 2b. $[\alpha]_D^{20}$: -85 ± 3° (c = 0.20, Chloroform). λ_{\max} (Methanol): 456 m μ (19000), 261 m μ (24200), 240 m μ (32600). Die Eisessiglösung des Oxims wird auf Zugabe von Zinn(II)-chlorid grünstichig gelb.

C₆₃H₈₈N₁₂O₁₇ (1285.4) Ber. C 58.89 H 6.90 N 13.80 Gef. C 59.25 H 7.10 N 12.60

Eine Lösung von 10 mg *Oxim* in 1 ccm konz. Salzsäure, 3 ccm Wasser und 1 ccm Methanol hielt man 2 Stdn. am Sieden, verdampfte i. Vak. und chromatographierte den Rückstand in LS V an Cellulose. Das aus der Hauptzone mit Benzol eluierte **2b** wurde durch R_F -Wert, Elektronenspektrum und die grüne Farbreaktion mit Zinn(II)-chlorid identifiziert.

Katalytische Hydrierung: Eine Lösung von 5 mg *Oxim* in 2 ccm Methanol wurde mit Pd-BaSO₄-Katalysator 2 Stdn. unter *Wasserstoff* geschüttelt, wobei sie zunächst tiefgrün und dann hellgelb wurde. Das nach Rückoxydation an der Luft und Verdampfen des Methanols hinterbliebene, gelbrote Reaktionsprodukt wurde durch R_F -Wert, Absorptionskurve und die grüne Farbreaktion mit Zinn(II)-chlorid als **2b** identifiziert.

Belichtung von 2e, 1g, 1h und 1i: Lösungen mit 0.5 mg Subst./ccm in *a*: 0.07 *m* Phosphatpuffer mit 5% Äthanol, pH 6.1; *b*: 5-proz. Glucoselösung, pH 6.3; *c*: Tyrodelösung, pH 7.2, wurden im Thermostat bei 37° 40 Min. mit einer Hg-Hochdrucklampe (Abstand 7 cm) belichtet. Die antibiotisch wirksame Grenzkonzentration wurde im Verdünnungstest mit einem *B. subtilis*-Stamm bestimmt, dessen Wachstum von Actinomycin C₃ bis zur Verdünnung 1:1.2 × 10⁷ gehemmt wurde. Grenzkonzentration: Bei **1g, 1h** und **1i** vor und nach Belichtung 1:2.5 × 10⁴; bei **2e** vor Belichtung 1:10⁵, nach Belichtung in *a* 1:3.5 × 10⁶, in *b* und *c* 1:1.2 × 10⁶.

[402/66]

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1967 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Fernsprecher Sammelnummer 3635 — Fernschreiber 465516 vchwh d — Telegrammadresse: Chemieverlag Weinheimbergstr.

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 330. — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 30. — Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. — Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr.