

ZUR BIOGENESE DER MAKROLIDE

ÜBER DIE HERKUNFT DER ALDEHYDGRUPPE DES MAGNAMYCINS

H. Grisebach und H. Achenbach

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i.Br., Germany

(Received 20 April 1962)

NACH einer Hypothese von Woodward¹ bildet sich die Aldehydgruppe des Magnamycins (I) durch Umlagerung einer unverzweigten Vorstufe, die ihrerseits aus 8 Acetateinheiten und einer Propionateinheit aufgebaut ist. Je nach der Richtung der Umlagerung müsste dabei die Aldehydgruppe entweder aus der Carboxyl-, oder der Methylgruppe des Acetats stammen. Miller² dagegen formuliert die Biosynthese von I aus zwei Fettsäureketten. Nach dieser Hypothese sollte die Aldehydgruppe aus der Methylgruppe des Acetats gebildet werden.

Zur Lösung des Problems haben wir zunächst die Radioaktivitätsverteilung in I nach Gabe von Acetat-1-¹⁴C und -2-¹⁴C an Kulturen von Streptomyces halstedii* untersucht. Die Werte sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Aus den Werten ergibt sich der überraschende Befund, dass Acetat gar nicht in die Aldehydgruppe und die C-Atome 5-7 eingebaut wird. Dies folgt erstens aus der Übereinstimmung der erhaltenen Werte mit derjenigen Aktivitätsverteilung, die sich für einen Einbau von nur 7 Acetateinheiten (einschliesslich der O-Acetylgruppe) in den Lactonring unter der Annahme

* Dem U.S. Department of Agriculture, Peoria, Ill., danken wir für die Überlassung der Sporen.

¹ R.B. Woodward, Angew. Chem. **69**, 50 (1957).

² M.W. Miller, The Pfizer Handbook of Microbial Metabolites S. 121. McGraw-Hill, New York (1961).

TABELLE 1

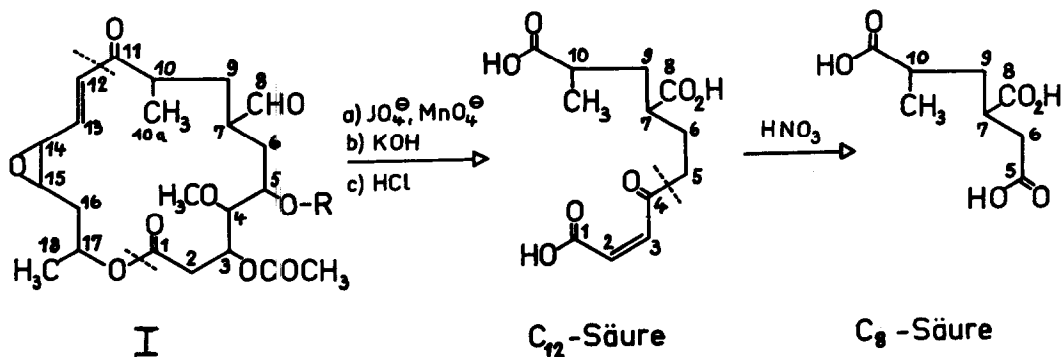
Aktivitätsverteilung im Lactonring des Magnamycins
nach Gabe von Acetat-1-¹⁴C und -2-¹⁴C

	Gefunden	Berechnet für Einbau von	
		9 Acetat	7 Acetat (C-Atome 5-8 nicht aus Acetat)
Lacton mit			
O-Acetyl	(100)	(100)	(100)
C ₁₂ -Säure	43 ^a	55,5	42,8
C ₈ -Säure	16	33,3	14,3
O-Acetyl	12	11,1	14,3
C-11 ^b	13	11,1	14,3
Lacton mit			
O-Acetyl	(100)	(100)	(100)
C ₁₂ -Säure	30	44,4	28,8
C ₈ -Säure	8	22,2	0
C _{10+10a} ^c	6	—	—

^a Alle Zahlen Prozent Aktivität bezogen auf Lacton mit O-Acetyl = 100%.

^b Durch Differenz der C₁₂-Säure aus Acetat-1-¹⁴C und -2-¹⁴C.

^c Kuhn-Roth-Essigsäure aus C₈-Säure.



berechnet, dass die C-Atome 5-8 nicht aus Acetat stammen. Zweitens enthält beim Versuch mit Acetat-2- ^{14}C die C_8 -Säure nur 8% Aktivität, von denen 6% in den C-Atomen 10+10a lokalisiert sind, wie sich durch Kuhn-Roth Oxydation dieser Säure zeigen lässt. Da die C-Atome 9-10a aus Propionsäure bzw. Methylmalonsäure stammen,³ ist ein geringer Einbau von Acetat in diese C-Atome zu erwarten.

Mit D-Glucose-U- ^{14}C als Vorstufe ist dagegen die Aktivität in der C_{12} -Säure um 20% höher als sich für eine Gleichverteilung berechnet, während die Aktivität in den C-Methylgruppen des Lactonrings bzw. der C_{12} -Säure und der O-Acetylgruppe zusammen, viel niedriger ist als bei einer Gleichverteilung (Tabelle 2). Glucose-U- ^{14}C muss folglich vorwiegend in die C-Atome 5-8 eingebaut werden.

TABELLE 2

Aktivitätsverteilung im Lactonring mit D-Glucose-U- ^{14}C als Vorstufe

	Gefunden	Berechnet für Gleichverteilung
Lacton mit		
O-Acetyl	(100)	(100)
C_{12} -Säure	77 ^a	57
C_{10+10a} ^b	4-6	9,6
C_{10+10a} + C_{18} ^b		
+ C_{17} + O-Acetyl	9-10	23

^a Alle Zahlen Prozent Aktivität bezogen auf Lacton mit O-Acetyl = 100%.

^b Durch Kuhn-Roth-Oxydation.

Weiterhin lässt sich durch Decarbonylierung der Carimbose mit Di-t-Butyl-peroxyd⁴ die Aktivität in der Aldehydgruppe innerhalb gewisser Grenzen bestimmen, wobei in Kontrollversuchen das Carimbose-thiosemicarbazone

³ H. Grisebach und H. Achenbach, *Z. Naturf.* **17b**, 6 (1962).

⁴ C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **94**, 2599 (1961) und dort zitierte Literatur.

eingesetzt wurde. Die Werte der Tabelle 3 zeigen, dass in Übereinstimmung mit den anderen Ergebnissen die Aktivität in der Aldehydgruppe mit Glucose-U- ^{14}C als Vorstufe am grössten ist.

TABELLE 3

Aktivität in der Aldehydgruppe des Magnamycins

Vorstufe	Prozent Aktivität in Aldehydgruppe
Acetat-1- ^{14}C	1-3 ^a
Acetat-2- ^{14}C	0,5-1
D-Glucose-U- ^{14}C	8-15

^a Bezogen auf Lactonring mit O-Acetylgruppe = 100%.

Aus den Ergebnissen kann daher geschlossen werden, dass die C-Atome 5-8 des Magnamycins aus einem Zuckerderivat stammen. Zur weiteren Klärung dieser Frage sind Versuche mit spezifisch markierter Glucose im Gange.

Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und das Bundesministerium für Atomkernenergie gefördert. Besonderen Dank schulden wir Professor R.B. Woodward für Arbeitsvorschriften und eine grössere Menge Magnamycin. Dr. F.A. Hochstein (Pfizer Co., U.S.A.) und der Pfizer Vertretung Karlsruhe danken wir ebenfalls für Magnamycin.