

SYNTHESE VON ACTINOMYCIN-(Ser-val-Pro-Sar-Meval)

Hans Brockmann und Helmut Lackner

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 1 October 1964)

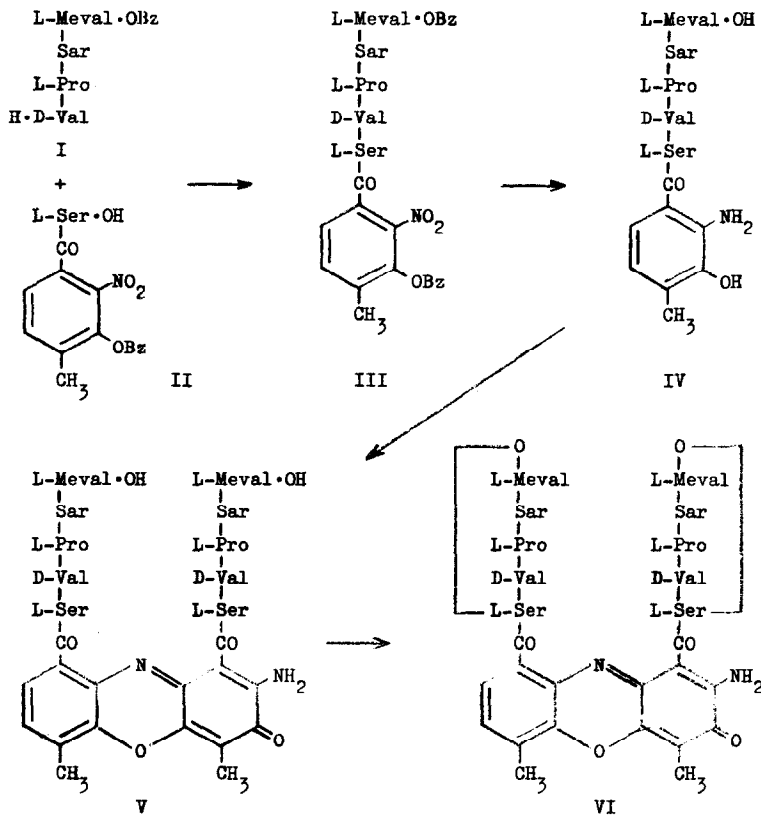
Über die Zwischenprodukte I - V haben wir kristallisiertes VI dargestellt, das erste synthetische Actinomycin, das mit keinem der bisher bekannten nativen Actinomycine identisch ist. Es unterscheidet sich von Actinomycin C<sub>1</sub><sup>1)</sup> dadurch, daß es L-Serin anstatt L-Threonin enthält. Seine Bezeichnung in der Überschrift entspricht der für Actinomycine vorgeschlagenen Nomenklatur<sup>2) \*</sup>.

II, das eine Vorstufe des Actinomycin-Chromophors enthält, gewannen wir nach Schotten-Baumann aus L-Serin und 2-Nitro- $\alpha$ -benzyloxy-4-methylbenzoylchlorid. Gelbliche Kristalle (aus Aceton/Benzol/Cyclohexan) vom Schmp. 139-141°,  $[\alpha]_D^{22}$ : -24.0°  $\pm$  1° (c = 1.8, Äthanol), C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (374.3) Ber. C 57.76 H 4.85 N 4.79. Gef. C 57.80 H 4.76 N 7.62. Mol.-Gew. Gef. 379 (Potentiometrische Titration mit 0.1 n NaOH).

Kupplung von II mit dem Hydrochlorid von I<sup>3)</sup> unter Verwendung von N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat (WOODWARD's Reagenz)<sup>4)</sup> lieferte amorphes, gelbliches III.  $[\alpha]_D^{21}$ : -47°  $\pm$  2° (c = 0.7, Methanol). C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> (845.0) Ber. C 62.54 H 6.70 N 9.97. Gef. C 62.67 H 6.70 N 9.90.

\* ) Entsprechend den Vorschlägen des V. Europ. Peptidsymposiums (Pergamon Press 1963, S. 261) sind die D-Aminosäuren mit kleinen, die symmetrischen und die L-Aminosäuren mit großen Anfangsbuchstaben bezeichnet.

Katalytische Hydrierung von III (Palladium-A-Kohle, Methanol) gab IV, das, weil leicht oxydabel, nicht isoliert, sondern sofort mit Kalium-hexacyanoferrat-(III) oxydativ zur Actinomycinsäure V kondensiert wurde. Gelbrotes Pulver,  $[\alpha]_D^{21}$ :  $-222^\circ \pm 6^\circ$  ( $c = 0.24$ , Methanol),  $\lambda_{\max}$ :  $446 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 26600$ , Methanol).  $C_{60}H_{86}N_{12}O_{18}$  (1263.5) Ber. C 57.03 H 6.86 N 13.33 - 2 Mol Ser, 2 Mol Val, 2 Mol Pro, 2 Mol Sar, 2 Mol Meval. Gef. C 57.29 H 6.99 N 13.04 - 1.32 Mol Ser (\*\*), 1.84 Mol Val, 1.84 Mol Pro, 1.81 Mol Sar,



\*\*\*) Ein Teil des Serins wird bei der zur Aminosäurebestimmung notwendigen Totalhydrolyse zerstört.

1.68 Mol Meval. Äquival.-Gew. Ber. 631.7, gef.  $633.5 \pm 7$   
(Potentiometrische Titration mit 0.1 n NaOH).

Durch Lactonisierung von V mit Acetyl-imidazol/Acetylchlorid <sup>5)</sup> erhielten wir in 4.5 proz. Ausbeute VI, das durch Chromatographie an Cellulosepulver (Butylacetat/10 proz. wäßr. Natrium-m-kresotinat, mit m-Kresotinsäure gesättigt, 1 : 1) aus dem Reaktionsprodukt abgetrennt wurde. Aus Äthylacetat/Cyclohexan rote Kristalle, die unter Zersetzung bei  $269-273^{\circ}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} : -435^{\circ} \pm 10^{\circ}$  (c = 0.25, Methanol),  $\lambda_{\text{max}}$  : 450 m $\mu$  ( $\epsilon = 24\,950$ , Methanol).  $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$  (1227.5) Ber. C 58.71 H 6.73 N 13.71. Gef. C 58.61 H 6.94 N 13.52. Im Papierchromatogramm (Butanol/Dibutyläther/10 proz. wäßr. Natrium-m-kresotinat, mit m-Kresotinsäure gesättigt, 5 : 6 : 11) wandert das neue Actinomycin etwa halb so schnell wie Actinomycin C<sub>1</sub>. Wachstumshemmung von Bac. subtilis bis zur Verdünnung 1 :  $1.6 \times 10^6$  (Actinomycin C<sub>3</sub> bis 1 :  $12.8 \times 10^6$ ).

Frau Margitta Köppler danken wir für geschickte Mitarbeit.

#### References

- 1) H. Brockmann, P. Boldt und H. -S. Petras, Naturwissenschaften 47, 62 (1960).
- 2) H. Brockmann, Fortschr. d. Chemie Organ. Naturstoffe XVIII, Springer-Verlag, Wien 1960 S. 11 ; Angew. Chem. 72, 946 (1960).
- 3) H. Brockmann und H. Lackner, Naturwissenschaften 51, 384 (1964).
- 4) R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1010 (1961).
- 5) H. Brockmann und J. H. Manegold, Naturwissenschaften 51, 383 (1964).