

SYNTHESE VON 1.8-DIDESMETHYL-ACTINOMYCIN C<sub>1</sub>

Hans Brockmann und Frank Seela

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 2 November 1965)

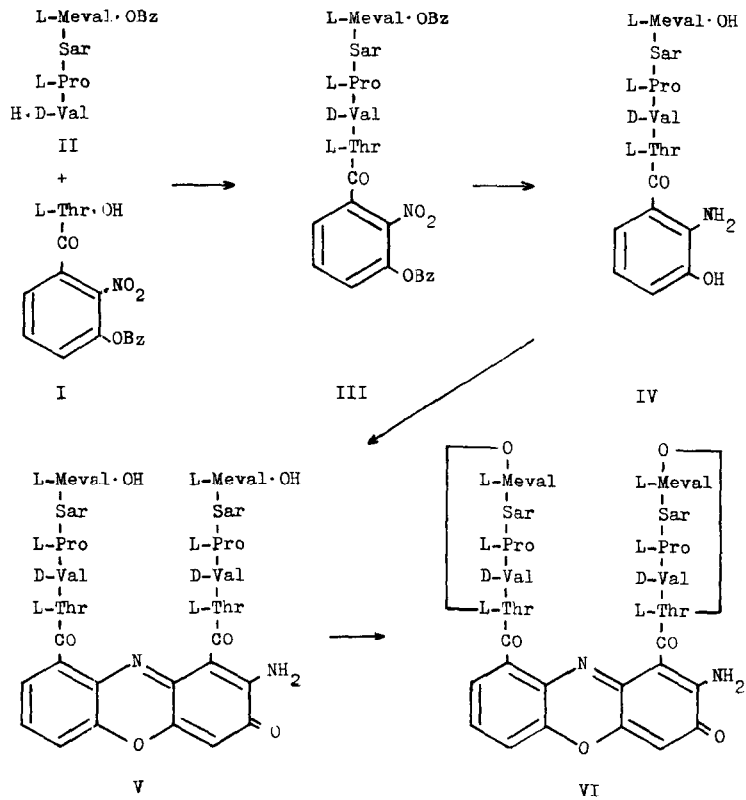
Das erste synthetische Actinomycin, das sich von allen bisher bekannten nativen und synthetischen Actinomycinen im Chromophor unterscheidet, konnte über die Zwischenprodukte I - V kristallisiert dargestellt werden. Es enthält an Stelle der 3-Amino-1.8-dimethylphenoxazon-(2)-dicarbonsäure-(4.5) (Actinocin<sup>1</sup>) die 3-Amino-phenoxazon-(2)-dicarbonsäure-(4.5) (Cinnabarinsäure<sup>2</sup>).

Die Vorstufe I gewannen wir in 73 proz. Ausbeute aus 2-Nitro-3-benzyloxy-benzoesäure<sup>3</sup>) durch Umsetzung des Säurechlorids mit L-Threonin. Farblose Nadeln (Aceton/Chloroform) vom Schmp. 130-131°,  $[\alpha]_D^{20} : -70^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1.6, Äthanol). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (374.3). Ber. C 57.75 H 4.85 N 7.48, Gef. C 57.73 H 4.90 N 7.47.

In Gegenwart von N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3<sup>4</sup>-sulfonat (WOODWARD's Reagenz<sup>4</sup>) kuppelt I mit dem Hydrochlorid von II<sup>5</sup>) in 61 proz. Ausbeute zu amorphem, farblosen III.  $[\alpha]_D^{20} : -53^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0.4, 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 62.45 H 6.74 N 10.05. Katalytische Hydrierung von III gab leicht oxydables IV, das nicht isoliert, sondern sofort mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) oxydativ zur 1.8-Didesmethyl-actinomycin C<sub>1</sub>-säure (V) kondensiert wurde. Gelbrotes Pulver (Methanol/Essigester), das sich oberhalb von 185° zersetzt.  $[\alpha]_D^{20} : -170^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0.15, Methanol),  $\lambda_{\max}$  (Methanol) : 441 m $\mu$  ( $\epsilon = 22\ 100$ ), 422 m $\mu$  ( $\epsilon = 21\ 700$ ), 234 m $\mu$  ( $\epsilon = 40\ 000$ ). C<sub>60</sub>H<sub>86</sub>N<sub>12</sub>O<sub>18</sub> (1263.5). Ber. C 57.03 H 6.86 N 13.33 -

2 Mol Thr, 2 Mol Val, 2 Mol Pro, 2 Mol Sar, 2 Mol Meval.

Gef. C 56.88 H 6.97 N 13.42 - 1.5 Mol Thr <sup>†)</sup>, 1.8 Mol Val,  
2.0 Mol Pro, 1.9 Mol Sar, 1.9 Mol Meval.



<sup>†)</sup> Ein Teil des Threonins wird bei der zur Aminosäurebestimmung notwendigen Totalhydrolyse zerstört.

Lactonisierung von V mit Acetylimidazol/Acetylchlorid <sup>6)</sup> führte in 21 proz.-Ausbeute zu VI. Gelbrote Kristalle (Methanol), die bei 290-293° unter Zersetzung schmelzen.  $[\alpha]_D^{20} : -290^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0.17, Methanol),  $\lambda_{\max}$  (Methanol) : 438 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 21 800), 236 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 31 800). C<sub>60</sub>H<sub>82</sub>N<sub>12</sub>O<sub>16</sub> (1227.5). Ber. C 58.71 H 6.73 N 13.71. Gef. C 58.93 H 6.84 N 13.39. Im Papierchromatogramm (Butylacetat/Dibutyläther/10 proz. wäßr. Natrium-m-kresotinat, mit m-Kresotinsäure gesättigt, 3 : 1 : 4) wandert das neue Actinomycin langsamer als Actinomycin C<sub>1</sub>. Wachstumshemmung von *Bac. subtilis* bis zur Verdünnung 1 : 100 000 (Actinomycin C<sub>1</sub> bis 1 : 12.8 Mill.), von *Staph. aureus* bis zur Verdünnung 1 : 200 000 (Actinomycin C<sub>1</sub> bis 1 : 12.8 Mill.).

## REFERENCES

1. H. Brockmann und H. Muxfeldt, Chem. Ber. 91, 1242 (1958).
2. Chow Shu-Wei et al., Scientia sinica 12, 49 (1963).
3. J. Gripenberg, Acta chem. scand. 12, 603 (1958).
4. R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1010 (1961).
5. H. Brockmann und H. Lackner, Naturwissenschaften 51, 384 (1964).
6. H. Brockmann und J. H. Manegold, Naturwissenschaften 51, 383 (1964).