

SYNTHESE VON ACTINOMYCIN-(thr-Val-pro-Sar-meval),  
DEM ANTIPODEN VON ACTINOMYCIN C<sub>1</sub>

Hans Brockmann und Wilhelm Schramm  
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

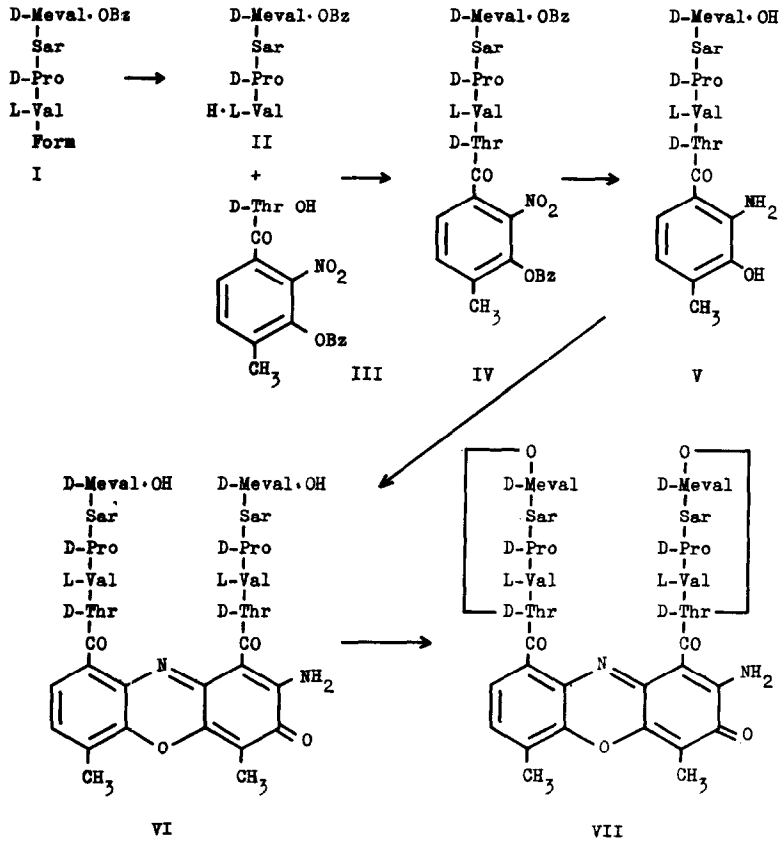
(Received 26 March 1966)

Auf gleichem Wege wie Actinomycin C<sub>1</sub><sup>1)</sup> haben wir dessen Antipoden VII synthetisiert. Zur Gewinnung des Formyl-tetrapeptid-benzylesters I wurde Formyl-L-valin mit N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid (DCCI) und D-Prolin-benzylester zum Formyl-L-valyl-D-prolin-benzylester gekuppelt. Farblose Kristalle vom Schmp. 109°.  $[\alpha]_D^{20}$ : - 10.1° ± 0.2° (c = 4.2, Äthanol). C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (332.4) Ber. C 65.04 H 7.28 N 8.43. - Gef. C 65.16 H 7.25 N 8.40. Das daraus durch katalytische Hydrierung entstandene Formyl-L-valyl-D-prolin wurde ohne weitere Charakterisierung mit Sarkosin-benzylester und DCCI zum Formyl-L-valyl-D-prolyl-sarkosin-benzylester umgesetzt.  $[\alpha]_D^{21}$ : + 18.2° ± 0.2° (c = 3.6, Äthanol). C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (403.5) Ber. C 62.51 H 7.25 N 10.42. - Gef. C 62.47 H 7.34 N 10.34.

Katalytische Hydrierung des Esters lieferte Formyl-L-valyl-D-prolyl-sarkosin und dieses mit D-N-Methylvalin-benzylester und DCCI den Formyl-L-valyl-D-prolyl-sarkosyl-D-N-methylvalin-benzylester (I).  $[\alpha]_D^{20}$ : + 82° ± 1° (c = 0.9, Methanol). C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (516.6) Ber. C 62.77 H 7.80 N 10.85. - Gef. C 62.70 H 7.93 N 10.87.

Entformylierung von I mit 10 proz. benzylalkoholischem Chlorwasserstoff gab das Hydrochlorid von II.  $[\alpha]_D^{23}$ : 131° ± 1° (c = 1.5, Methanol). C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · HCl (525.1) Ber. C 59.47 H 7.87 N 10.67 Cl 6.75. - Gef. C 59.23 H 8.06 N 10.66 Cl 6.87.

III erhielten wir durch Kuppeln von 2-Nitro-3-benzyloxy-4-methylbenzoylchlorid mit D-Threonin in 0.5 n Natriumhydroxid. Schwach bräunliche Kristalle vom Schmp.  $173^{\circ}$ .  $[\alpha]_D^{20} : +55.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  ( $c = 1.6$ , Äthanol).  $C_{19}H_{20}N_2O_7$  (388.4) Ber. C 58.76 H 5.19 N 7.21. - Gef. C 58.43 H 5.31 N 7.11.



Umsetzen von III mit dem Hydrochlorid von II und WOODWARD's Reagenz <sup>2)</sup> führte zum 2-Nitro-3-benzyloxy-4-methyl-benzoyl-D-threonyl-L-valyl-D-prolyl-sarkosyl-D-N-methylvalin-benzylester (IV).  $[\alpha]_D^{23}$ :  $+53^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0.77, Methanol).  $C_{45}H_{58}N_6O_{11}$  (859.0) Ber. C 62.92 H 6.81 N 9.78. - Gef. C 63.14 H 6.94 N 9.87.

Das durch katalytische Hydrierung aus IV entstandene V wurde, weil leicht oxydabel, nicht isoliert, sondern sofort mit Kalium-hexacyanoferrat-(III) oxydativ zu VI kondensiert. Orangerotes Pulver,  $[\alpha]_D^{23}$ :  $+137^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0.2, Methanol).  $\lambda_{max}$  (Methanol): 445 m $\mu$  ( $\epsilon = 26\ 200$ ), 427 m $\mu$  ( $\epsilon = 25\ 100$ ), 238 m $\mu$  ( $\epsilon = 42\ 900$ ).  $C_{62}H_{90}N_{12}O_{18}$  (1291.4) Ber. C 57.66 H 6.97 N 13.01 - 2 Mol Thr 2 Mol Val 2 Mol Pro 2 Mol Sar 2 Mol Meval. - Gef. C 57.48 H 7.25 N 12.94 - 1.3 Mol Thr 1.9 Mol Val 2.1 Mol Pro 2.2 Mol Sar 2.0 Mol Meval <sup>3)</sup>.

Lactonisierung von VI mit Acetylimidazol/Acetylchlorid <sup>4)</sup> lieferte in 36 proz. Ausbeute VII. Aus Essigester/Methanol/Cyclohexan rote Kristalle, die bei 240 - 246° unter Zersetzung schmelzen.  $[\alpha]_D^{23}$ :  $+326^\circ \pm 3^\circ$  (c = 0.22, Methanol).  $\lambda_{max}$  (Methanol): 443 m $\mu$  ( $\epsilon = 24\ 300$ ), 241 m $\mu$  ( $\epsilon = 33\ 200$ ).  $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$  (1255.4) Ber. C 59.31 H 6.91 N 13.39. - Gef. C 58.92 H 6.91 N 13.16. In Verdünnung 1 : 5000 unwirksam gegen B. subtilis.

## REFERENCES

1. H. Brockmann und H. Lackner, Naturwissenschaften **51**, 384 (1964).
2. R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1010 (1961).
3. Aminosäureanalyse nach H. Brockmann und J. H. Manegold, Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. **343**, 86 (1965).
4. H. Brockmann und J. H. Manegold, Naturwissenschaften **51**, 383 (1964).