

ACTINOMYCIN-DERIVATE AUS DIHYDRO-ACTINOMYCINEN

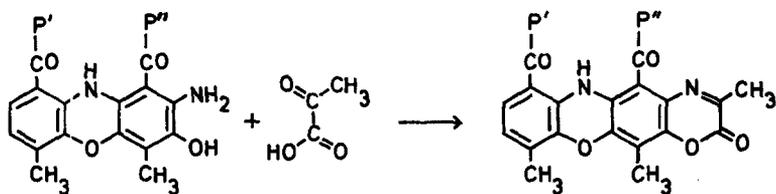
Hans Brockmann, Werner Müller und Hartwig Peterssen-Borstel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 12 May 1966)

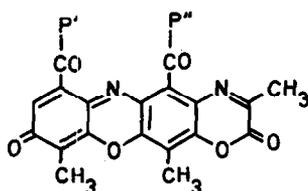
o-Aminophenole kondensieren mit  $\alpha$ -Ketosäureestern zu 1.4-Benzoxazinonen-(2) und lassen sich aus diesen durch Alkalihydrolyse des Oxazinonringes zurückgewinnen <sup>1)</sup>. In Analogie dazu erhält man aus den durch katalytische Hydrierung der Actinomycine leicht zugänglichen 3.10-Dihydro-actinomycinen (Ia) <sup>2,3)</sup> und Brenztraubensäure (II) bei Raumtemperatur in fast quantitativer Ausbeute kristallisierte Oxazinone IIIa und aus ihnen mit Methanol/Phosphatpuffer pH 7.2 wieder die entsprechenden Dihydro-actinomycine bzw. Actinomycine <sup>4)</sup>. Oxazinon IIIb aus Actinomycin C<sub>2</sub> <sup>5)</sup>: C<sub>66</sub>H<sub>90</sub>N<sub>12</sub>O<sub>17</sub> (1323.5) Ber. C 59.89 H 6.86 N 12.70. - Gef. C 59.28 H 7.05 N 12.40. Rote Prismen vom Schmp. 240° (Zers.).  $[\alpha]_{644}^{20}$ : - 67 ± 15° (c = 0.09, Chloroform).

Von den Oxazinonen IIIa aus sind die 7-substituierten Actinomycine Va, IXa und IXc zugänglich <sup>4)</sup>. Oxydation von IIIb mit Eisen (III)-chlorid lieferte rotes, amorphes IV und dieses bei weiterer Einwirkung des Eisen (III)-chlorides (Hydrolytische Spaltung des Oxazinonringes) das 7-Hydroxy-actinomycin C<sub>2</sub> (Va). C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>N<sub>12</sub>O<sub>17</sub> (1285.5) Ber. C 58.82 H 6.92 N 13.08. - Gef. C 58.70 H 7.15 N 12.80. Gelbrote Bipyramiden vom Schmp. 254° (Zers.).  $[\alpha]_{644}^{20}$ : - 232 ± 15° (c = 0.10, Chloroform). Langwelliges Maximum (verd.Säure pH 3.0): 463 m $\mu$ . In konz.Salzsäure rot, in wäßr. Alkalihydroxid unter Bildung von Vb blau löslich ( $\lambda_{\max}$  = 555 m $\mu$ ). Bakteriostatische Wirksamkeit gegen B. subtilis

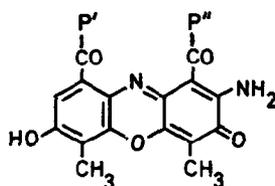


Ia : P<sup>I</sup>, P<sup>II</sup> = Peptidolacton  
 Ib : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII

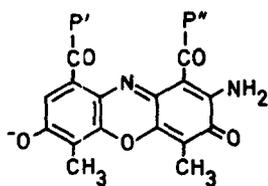
IIIa : P<sup>I</sup>, P<sup>II</sup> = Peptidolacton  
 IIIb : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII



IV : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII

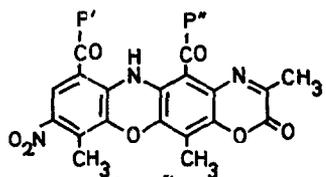


Va : P<sup>I</sup>, P<sup>II</sup> = Peptidolacton  
 Vb : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII



Vb : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII

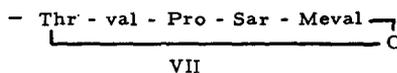
PK 6.9



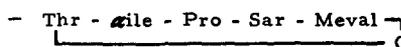
VIa : P<sup>I</sup>, P<sup>II</sup> = Peptidolacton

VIb : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII

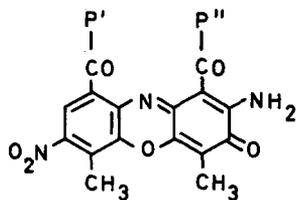
VIc : P<sup>I</sup> = VII ; P<sup>II</sup> = VIII; OH statt NO<sub>2</sub>



VII

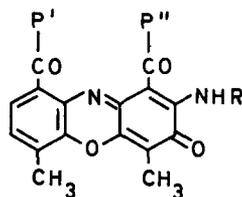


VIII



IXa : P' ; P'' = Peptidlacton

IXb : P' = VII ; P'' = VIII

IXc : P' ; P'' = Peptidlacton  
NH<sub>2</sub> statt NO<sub>2</sub>IXd : P' = VII ; P'' = VIII  
NH<sub>2</sub> statt NO<sub>2</sub>

Xa : P' = VII ; P'' = VIII

Xb : P' = VII ; P'' = VIII

R = -CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Xc : P' = VII ; P'' = VIII

R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Xd : P' = VII ; P'' = VIII

<0.25% von der des Actinomycins C<sub>3</sub>.

IV entsteht aus IIIb auch durch Oxydation mit Isoamylnitrit, Chromsäure und Kalium-nitroso-disulfonat. Am besten war die Ausbeute mit Ammoniumpersulfat in 80 proz. Essigsäure. Statt mit Eisen (III)-chlorid kann man IV auch durch katalytische Hydrierung mit 1 Mol H<sub>2</sub> und milde Alkalihydrolyse des entstandenen VIc in Vb überführen.

Aus den Oxazinonen IIIa erhält man in Äthylacetat/Eisessig (2 : 1) mit 5 proz. wäŕr. Natriumnitrit oder in Eisessig mit nitritfreier Salpetersäure in guter Ausbeute die 7-Nitroderivate VIa ; z. B. aus IIIb in 90 proz. Ausbeute VIb. C<sub>66</sub>H<sub>89</sub>N<sub>13</sub>O<sub>19</sub> (1368.5) Ber. C 57.90 H 6.56 N 13.30. - Gef. C 58.11 H 6.65 N 13.11. Gelbe Prismen vom Schmp. 241° (Zers.). [α]<sub>644</sub><sup>20</sup> : - 25 ± 10° (c = 1.3, Chloroform).

Die Nitroderivate VIa lassen sich durch Methanol/Phosphatpuffer pH 7.2 in 7-Nitro-actinomycine IXa überführen. 7-Nitro-actinomycin C<sub>2</sub> (IXb) aus VIb : C<sub>63</sub>H<sub>87</sub>N<sub>13</sub>O<sub>18</sub> (1314.5) Ber. C 57.60 H 6.69 N 13.86. - Gef. C 57.89 H 7.07 N 13.47. Gelbrote Kristalle (Zers. ab 240°). [α]<sub>644</sub><sup>20</sup> : - 256 ± 15° (c = 0.13, Chloroform). Langwelliges Absorptionsmaximum (Methanol) : 443 mμ (ε = 18 100).

Bakteriostatische Hemmwirkung bei B. subtilis etwa 40% von der des Actinomycins C<sub>3</sub>.

Katalytische Hydrierung der 7-Nitro-actinomycine IXa in Methanol mit Pt-Katalysator gibt (unter Aufnahme von ~4 Mol H<sub>2</sub>) 3.10-Dihydro-7-amino-actinomycine, die an der Luft in die 7-Amino-actinomycine IXc übergehen. 7-Amino-actinomycin C<sub>2</sub> (IXd) aus IXb : C<sub>63</sub>H<sub>89</sub>N<sub>13</sub>O<sub>16</sub> (1284.5). Ber. C 58.90 H 6.98 N 14.17. — Gef. C 58.55 H 7.21 N 13.60. Violette Prismen (Zers. ab 253°). [α]<sub>644</sub><sup>20</sup> : - 355° ± 20° (c = 0.12, Chloroform). Langwelliges Absorptionsmaximum (Methanol) : 522 mμ (ε = 22 000). Bakteriostatische Wirksamkeit bei B. subtilis <1% von der des Actinomycins C<sub>3</sub>.

Katalytische Hydrierung von IIIb in Methanol mit Pt-Katalysator und anschließende Luftyoxidation gab in 80 proz. Ausbeute N-[α-Carbomethoxy-äthyl]-actinomycin C<sub>2</sub> (Xb), gelbe Kristalle vom Schmp. 248-250° (Zers.). [α]<sub>644</sub><sup>20</sup> : - 254 ± 15° (c = 0.24, Chloroform), das in spez. Drehung und R<sub>F</sub>-Werten mit einem aus Chloractinomycin C<sub>2</sub> und D, L-Alanin-methylester dargestellten Präparat<sup>6)</sup> übereinstimmte.

Hydriert man Actinomycine in Gegenwart von Ketonen, so kondensieren diese mit der Aminogruppe der 3.10-Dihydro-actinomycine (Ia) zu Schiff'schen Basen, deren C=N-Bindung Wasserstoff anlagert; es entstehen an der 2-Aminogruppe monosubstituierte 3.10-Dihydro-actinomycine und aus diesen durch Luftyoxidation die entsprechenden Actinomycinderivate (Xa). Aus Actinomycin C<sub>2</sub> und Aceton bzw. Cyclohexanon erhielten wir : 1. N-Isopropyl-actinomycin C<sub>2</sub> (Xc) : C<sub>66</sub>H<sub>94</sub>N<sub>12</sub>O<sub>16</sub> (1311.5) Ber. C 60.48 H 7.24 N 12.82. — Gef. C 60.66 H 7.51 N 12.37. Rote Prismen (Zers. bei 244-250°). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 230 ± 20° (c = 0.18, Chloroform). 2. N-Cyclohexyl-actinomycin C<sub>2</sub> (Xd) : C<sub>70</sub>H<sub>98</sub>N<sub>12</sub>O<sub>16</sub> (1363.7). Ber. C 61.70 H 7.26 N 12.34. — Gef. C 61.41 H 7.49 N 12.27. Rote Kristalle, die bei 235-242° (Zers.) schmelzen. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 282 ± 20° (c = 0.19, Chloroform). Beide Derivate sind auch aus Chloractinomycin C<sub>2</sub> und Isopropylamin bzw. Cyclohexylamin zugänglich.

## REFERENCES

1. E. Biekert, Angew. Chem. 69, 103 (1957); A. Butenandt, E. Biekert, M. Däuble und K. H. Köhrmann, Chem. Ber. 92, 2172 (1959); E. Biekert, D. Hoffmann und F. J. Meyer, Chem. Ber. 94, 1664 (1960).
2. Bezifferung des Ringsystems nach IUPAC-Nomenklatur; früher nach Beilstein 4. Aufl., vergl. H. Brockmann, Angew. Chem. 72, 939 (1960).
3. Zur Konstitution der Peptidactongruppen vergl. H. Brockmann und J. H. Manegold, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 343, 86 (1965).
4. H. Peterssen-Borstel, Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1961.
5. H. Brockmann, P. Boldt und H. -S. Petras, Naturwissenschaften 47, 62 (1960).
6. Dieses Verfahren ist zuerst von J. Schnell, Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1960, beschrieben worden.