

SYNTHESE VON 4.6-DIDESMETHYL-4.6-DIMETHOXY-ACTINOMYCIN C₁

Hans Brockmann und Frank Seela

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 23 February 1967)

Die Unterschiede in den antibiotischen und physikalischen Eigenschaften von Actinomycin C₁ und synthetischem 4.6-Didesmethyl-actinomycin C₁¹⁾ haben uns veranlaßt, Actinomycine zu synthetisieren, die an C-4 und C-6 statt der Methylgruppen andere Substituenten tragen.

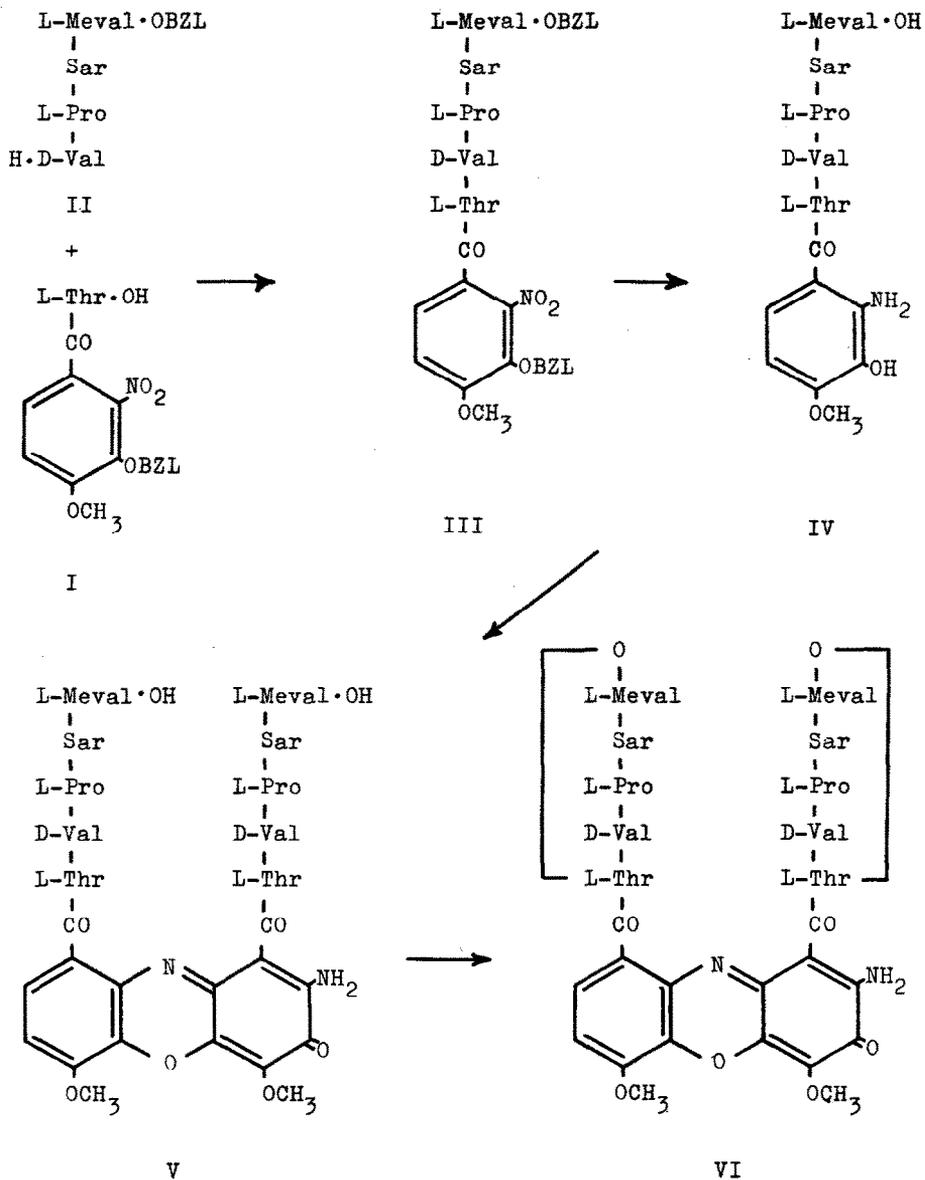
Ein in dieser Reihe neues, kristallisiertes Actinomycin mit Methoxyl an C-4 und C-6 erhielten wir über die Zwischenprodukte I - V.

Umsetzen des Säurechlorids von 2-Nitro-3-benzyloxy-4-methoxy-benzoesäure²⁾ mit L-Threonin lieferte amorphes I. $[\alpha]_D^{21} : -42^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1.6, Äthanol). C₁₉H₂₀N₂O₈ (404.37). Ber. C 56.43 H 4.99 N 6.93, Gef. C 56.44 H 5.06 N 7.07. Gereinigt wurde I über das Dicyclohexylammoniumsalz. Farblose Nadeln (Essigester), Schmp. 167° - 169°, $[\alpha]_D^{21} : -7.5^\circ \pm 0.5^\circ$ (c = 1.5, Methanol), C₃₁H₄₃N₃O₈ (585.68). Ber. C 63.57 H 7.40 N 7.18, Gef. C 63.60 H 7.52 N 7.05.

N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat (WOODWARD's Reagenz³⁾) verknüpft I mit II⁴⁾ zu amorphem, farblosen III. $[\alpha]_D^{21} : -40^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0.74, Methanol). C₄₅H₅₈N₆O₁₂ (875.01). Ber. C 61.77 H 6.68 N 9.61, Gef. C 61.63 H 6.80 N 9.78.

Beim katalytischen Hydrieren von III entsteht IV, das leicht Luftoxydation erleidet und deshalb nicht isoliert, sondern sofort oxydativ mit Kaliumhexacyanoferrat (III) zu V kondensiert wurde. Gelbrotes Pulver (Methanol/Essigester). Zers. oberhalb von 185°. $[\alpha]_D^{21} : -134^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0.2, Methanol). λ_{\max} (Methanol) : 448 m μ ($\epsilon = 27\ 600$), 246 m μ ($\epsilon = 45\ 700$). C₆₂H₉₀N₁₂O₂₀ (1323.5). Ber. C 56.27 H 6.85 N 12.69, Gef. C 56.01 H 6.99 N 12.40.

Lactonisierung von V mit Acetylimidazol/Acetylchlorid⁵⁾ führte in 25 proz. Ausbeute zu VI. Hellrote Nadeln (Essigester/Cyclohexan), Schmp. 242° - 244° (Zers.), $[\alpha]_D^{21} : -308^\circ \pm 10^\circ$ (c = 0.17, Methanol). λ_{\max} (Methanol) : 448 m μ ($\epsilon = 25\ 900$), 247 m μ ($\epsilon = 37\ 600$). C₆₂H₈₆N₁₂O₁₈ (1287.45). Ber. C 57.84 H 6.73 N 13.06, Gef. C 58.10 H 6.97 N 12.89.



VI wandert auf Grund seiner hydrophileren 4.6-Substituenten im Papierchromatogramm (Butylacetat/10 proz. wäßr. Natrium-m-kresotinat mit Kresotinsäure gesättigt, 1 : 1) viel langsamer als Actinomycin C₁. Wachstumshemmung bei Bac. subtilis bis zur Verdünnung 1 : 160 000 (Actinomycin C₁ bis 1 : 12.8 Mill.), bei Staph. aureus bis zur Verdünnung 1 : 320 000 (Actinomycin C₁ bis 1 : 3.2 Mill.).

Über ein uns nicht zugängliches Actinomycin K, das den gleichen Chromophor wie VI enthalten soll, wurde vor einiger Zeit berichtet ⁶⁾.

REFERENCES

1. H. Brockmann und F. Seela, Tetrahedron Letters 1965, 4803.
2. Chow Shu-Wei et al., Scientia sinica 12, 49 (1963).
3. R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1010 (1961).
4. H. Brockmann und H. Lackner, Naturwissenschaften 51, 384 (1964).
5. H. Brockmann und J. H. Manegold, Naturwissenschaften 51, 383 (1964).
6. B. Hsu et al., Scientia sinica 13, 789 (1964).