

DIE KONSTITUTION DES RESISTOMYCINS

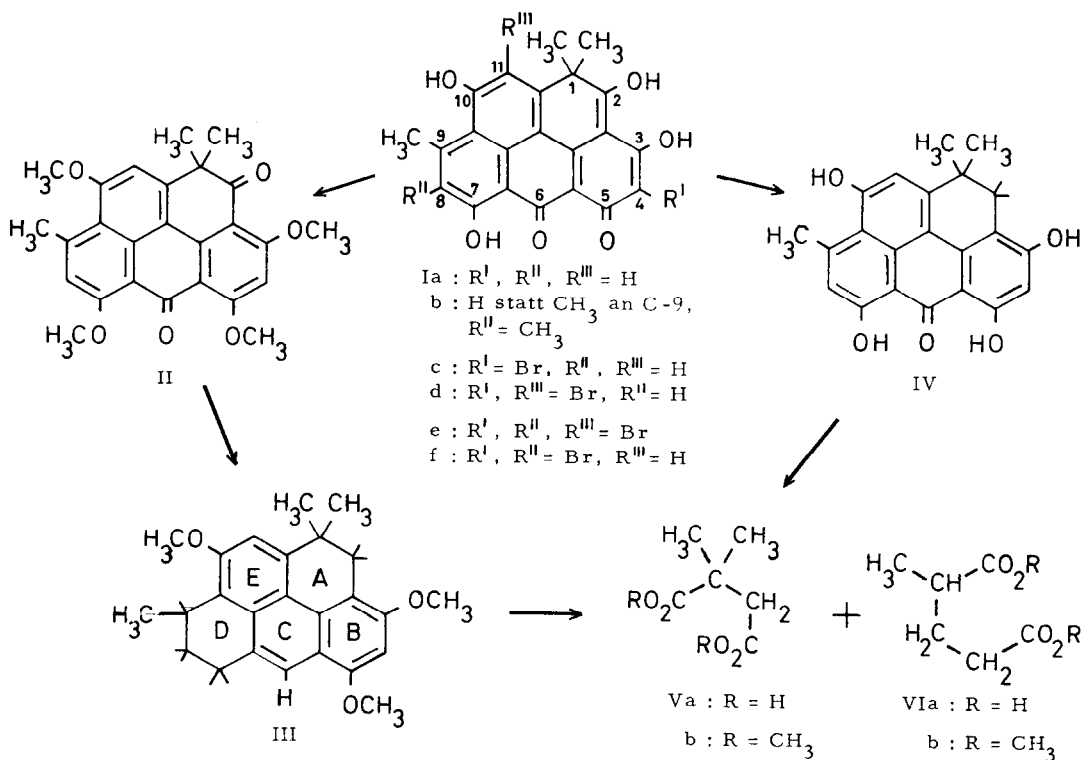
Hans Brockmann und Till Reschke

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

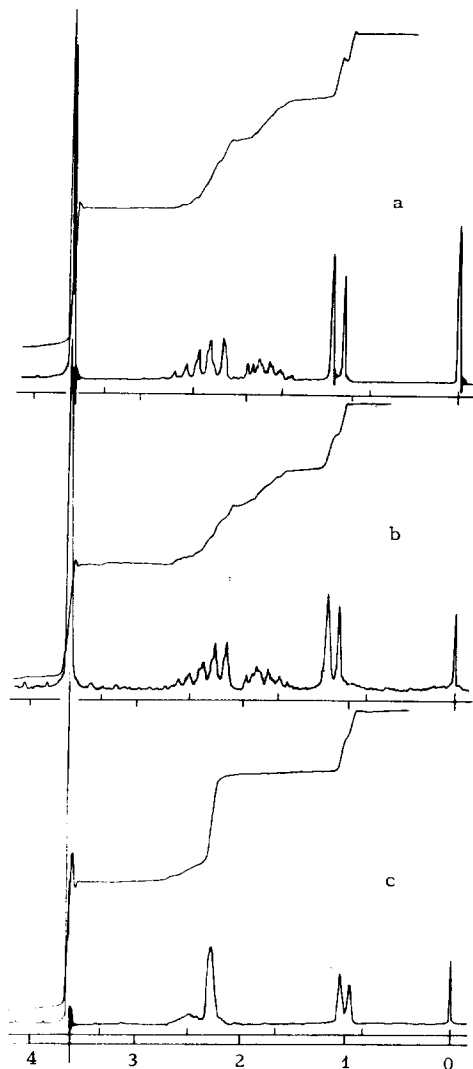
(Received in Germany 30 March 1968; received in UK for publication 10 April 1968)

Für das Antibioticum Resistomycin ¹⁾ hat unsere Gruppe ^{2, 3, 4, 5)} vor einiger Zeit Formel Ia vorgeschlagen ^{4, 6, 7)}, bei der nur unentschieden blieb, ob die aromatische Methylgruppe an C-8 oder C-9 steht. Für 9-Stellung sprachen Überlegungen zur Biogenese ⁴⁾ des Antibioticums.

Da W. Rosenbrock jr. ⁸⁾ kürzlich fand, daß Resistomycin in konz. Deuterio-Schwefelsäure nur zwei der drei aromatischen Protonen gegen Deuteronen austauschte, mit Brom (3 Äquiv.) in Eisessig bei 80° nur 4-Brom-resistomycin und mit Chlor bei 20°



statt des erwarteten Trichlor-Derivates nur 4.11-Dichlor-resistomycin gab, schloß er, daß das gegen Deuterium und Halogen reaktionsträge H-Atom meso-ständig zum 7-Hydroxyl und daher gegen elektrophilen Angriff geschützt an C-9 und die Methylgruppe demnach an C-8



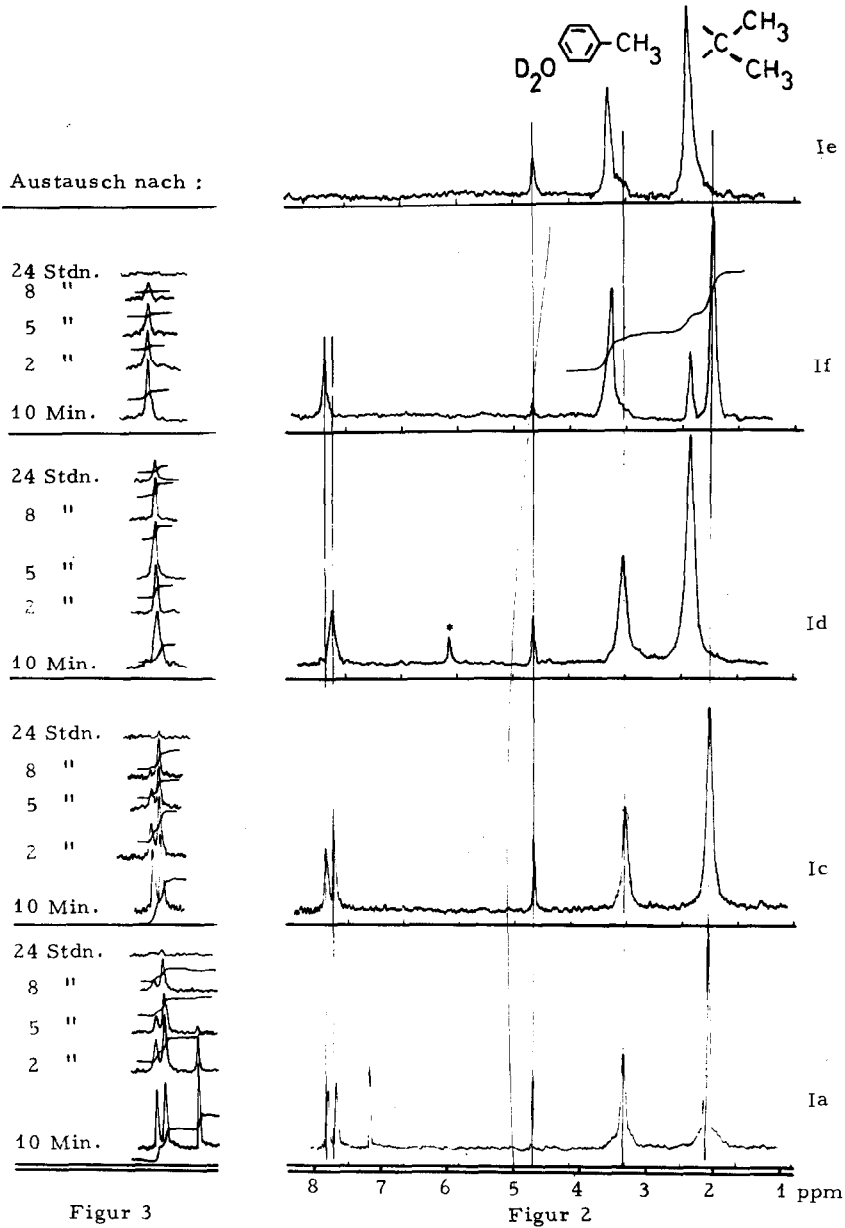
Figur 1

NMR-Spektren in CCl_4 (TMS=O) von :
 a : 2-Methylglutarsäure-dimethylester
 b : Dimethylester der Abbausäure VIa
 c : 3-Methylglutarsäure-dimethylester

(Ib) steht. Folgender Beweis für die 9-Stellung der Methylgruppe (Ia) widerlegt diese Annahme. Aus Resistomycin entsteht in siedendem Aceton mit Kaliumcarbonat/Dimethylsulfat Tetramethoxy-resistomycin (II)^{2,3}, das mit Pt in Eisessig zu Tridesoxy-trimethoxy-resistomycin (III) hydriert wird³. Ozonisierung von III, nachfolgende oxydative Spaltung des Ozonids mit Perhydrol/Ameisensäure und Gaschromatographie der aus den Abbau-säuren mit Diazomethan entstandenen Dimethylester (Säule Polypropylenglykol 20000/Chromosorb W ; 190°) gab neben dem Dimethylester der Dimethylmalon-säure und dem Dimethylester Vb der 2.2-Dimethylbernsteinsäure Va – beide Säuren aus Ring A und schon früher⁵ durch Abbau von Desoxo-resistomycin (IV)^{2,3,4} gewonnen – den Dimethylester Vb der 2-Methylglutarsäure (VIa) ; identifiziert durch NMR-spektroskopischen Vergleich mit authentischem Vb und 3-Methylglutarsäure-dimethylester (Figur 1), der bei 8-Stellung der Methylgruppe aus Ring D entstanden wäre. Das Biogenese-Schema⁴ hat demnach die 9-Stellung der Methylgruppe richtig vorausgesagt.

Auch bei Bromierung und Deuterierung von Ia kamen wir zu anderen Ergebnissen.

1) Bromierung in Eisessig oder sym-Tetrachloräthan bei 80° gab 4-Brom-resistomycin (Ic) als Hydrobromid ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Br} \cdot \text{HBr}$; Ber. 29.8,



Figur 3

Figur 2

Figur 2 : NMR-Spektren in konz. Deuterio-Schwefelsäure von :

Resistomycin (Ia), 4-Brom-resistomycin (Ic),

4.11-Dibrom-resistomycin (Id, * sym-Tetrachloräthan),

4.8-Dibrom-resistomycin (If, verunreinigt mit Ie),

4.8.11-Tribrom-resistomycin (Ie) ;

D_2O als externer Standard mit 283 cps gegen TMS=O gemessen.

Figur 3 : Austausch-Reaktion der arom. Protonen in Deuterio-Schwefelsäure.

Gef. 29.7), das nicht weiterreagiert. Von Bromwasserstoff bei 130° i. Hochvak. befreit, läßt sich Ic in Tetrachloräthan quantitativ – jedoch nicht in Eisessig – zum 4.11-Dibrom-resistomycin (Id) umsetzen, das wie Ic als Hydrobromid ausfällt. Aus diesem bei 130° i. Hochvak. freigesetzt, gab Id bei 80° in 2 Stdn. in Tetrachloräthan 90% 4.8.11-Tribrom-resistomycin (Ie). Ebenfalls quantitativ entstand Ie, als wir Ia 2 Stdn. bei 80° unter N₂ in Dimethylformamid mit 4 Äquiv. Brom behandelten. Mit 3 Äquiv. Brom bildeten sich 25% Ie sowie 75% 4.8-Dibrom-resistomycin (If). Zuordnung der Bromderivate Ic - f erlaubten deren NMR-Spektren in konz. Deuterio-Schwefelsäure (Figur 3). – In Eisessig führt die Bromierung nur deshalb nicht über Ic hinaus, weil dieses in Protonen-haltigen Lösungsmitteln ein – elektrophilem Angriff schwer zugängliches – Oxoniumsalz bildet. 2) In Deuterio-Schwefelsäure konnten alle aromatischen Protonen von Ia sowie von Ic, d und f gegen Deuteronen ausgetauscht werden (Figur 2); lediglich bei zu hoher Farbstoff-Konzentration oder nicht absolut wasserfreier Deuterio-Schwefelsäure ist der Austausch des reaktionsträgen Protons (R'' = H) verzögert oder unvollständig. Offenbar ist dann das D/H-Verhältnis zu ungünstig.

REFERENCES

1. H. Brockmann und G. Schmidt-Kastner, Chem. Ber. 87, 1460 (1954); unter der Bezeichnung Resistomycin hat Farbenfabriken Bayer A.G. Leverkusen, Kanamycin im Handel, das mit unserem Präparat nicht identisch ist.
2. E. Meyer, Dissertation Univ. Göttingen 1955.
3. K. Schrempp, Dissertation Univ. Göttingen 1959.
4. F. Reiners, Dissertation Univ. Göttingen 1962.
5. T. Reschke, unveröffentlicht. Die Ergebnisse der unter 2 - 5 zitierten Arbeiten werden demnächst in den Chem. Ber. veröffentlicht.
6. H. Brockmann, Pfizer Handbook of Microbial Products; McGraw-Hill Book Co. 1961.
7. H. Brockmann, Angew. Chemie 76, 863 (1964).
8. W. Rosenbrook jr., J. Org. Chemistry 32, 2924 (1967).