

SYNTHESE DES BACTEREOSTATISCHEN 2,4-DIBROM-HOMOGENTISINSÄURE -
AMIDS UND VERWANDTER VERBINDUNGEN

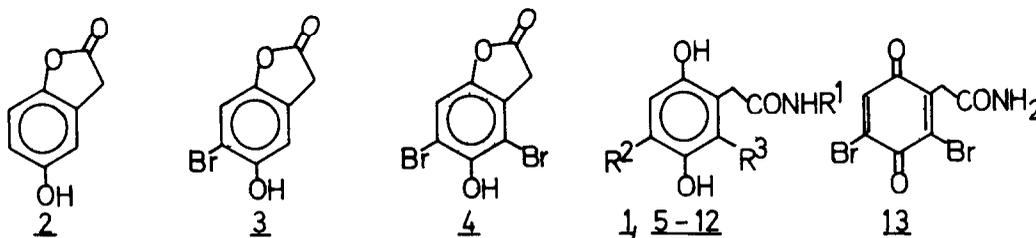
Karsten Krohn

Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Biochemie, 2Hamburg 13, BRD

(Received in Germany 15 October 1975; received in UK for publication 18 November 1975)

Kürzlich wurde im Meeresschwamm Verongia aurea (Hyatt 1875) das Dibrom-homogentisinsäureamid 1 mit bacteriostatischen Eigenschaften aufgefunden¹⁾. Die im Folgenden beschriebene Synthese des Naturstoffs 1 ermöglicht auf einfache Weise auch die Herstellung analoger Brom-homogentisinsäureamide.

Als Ausgangsmaterial für die Bromierung dient das gut zugängliche Lacton 2²⁾, das gegenüber den zunächst eingesetzten offenkettigen Homogentisinsäure-Derivaten entscheidende Vorteile aufweist. So wird der unerwünschte elektrophile Angriff des Broms an C-5 durch die intramolekulare Acylierung einer Phenolgruppe erschwert. Durch den Lactonring ist ferner die oxydationsempfindliche Hydrochinonstruktur vorübergehend maskiert. Schließlich gelangt man durch nucleophile Ringöffnung mit Aminen direkt und in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Amidinen. Dieser Vorteil fällt insbesondere bei der Umsetzung mit Ammoniak zu den nicht immer leicht zugänglichen primären Amidinen ins Gewicht.



Das Monobromlacton bildet sich rasch beim Bromieren mit einem Überschuß Brom in Äther (zwei Stunden, 85%). Die Weiterreaktion zum Dibromid 4 ist jedoch nach zwei Tagen selbst bei einem großen Überschuß Brom nicht beendet und die dünnschichtchromatographische Analyse zeigt ein Gemisch von Folgeprodukten. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Reaktion zweistufig zu führen und den Reaktionsansatz nach der Monobromierung zweimal mit gesättigter Natriumsulfit -Lösung zu schütteln. Bei nachfolgender Bromzugabe ist dann die Einführung des zweiten Bromatoms in 6-8 Stunden beendet. Zur Aufarbeitung ist es wiederum unerlässlich, Reste von Brom und Bromwasserstoff durch gründliches Ausschütteln zu entfernen. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. kristallisiert das Dibromlacton 4 in 70 % Ausbeute aus Chloroform.

Die durch Umsetzung der Lactone mit Ammoniak, Methylamin und Benzylamin in trockenem

Äthylglycol-dimethyläther entstandenen Amide sind durch die in der Tabelle wiedergegebenen Daten charakterisiert. Für die Dibromide 1, 9 und 12 ist die Tieffeld-Verschiebung der o-ständigen Benzylprotonen um etwa 0,3 ppm typisch, während sich die Lage dieses Signals bei den Monobromiden 6, 8 und 11 gegenüber den nicht bromierten Verbindungen 5, 7 und 10 kaum verändert.

		Tabelle				UV, Äthanol IR, KBr		
		NMR, 60MHz, DMSO-d ₆ [δppm] ^{††}						
R ¹	R ²	R ³	Schmp. [°C] [†]	aromat. H	CH ₂ NCH ₃ oder NCH ₂ -Ph	λ _{max} [nm]	νC=O [cm ⁻¹]	
<u>2</u>			193-194			212, 293	1760	
<u>3</u>			140	7.25, 6.89	3.79	210, 295	1770	
<u>4</u>			157	7.50	3.81	212, 297	1785	
<u>5</u>	H	H	163-165	6.5, 3 H	3.34	211, 293	1660, 1620	
<u>6</u>	H	Br	191-193	6.90, 6.75	3.30	211, 300	1658, 1625	
<u>1</u>	H	Br	180-182	7.00	3.57	212, 300	1657, 1629	
<u>7</u>	CH ₃	H	138-140	6.5, 3 H	3.33	2.63, d, 5Hz	212, 294	1630
<u>8</u>	CH ₃	Br	150-153	6.90, 6.75	3.30	2.54, d, 5Hz	210, 297	1630
<u>9</u>	CH ₃	Br	196-198	6.98	3.55	2.57, d, 5Hz	216, 302	1622
<u>10</u>	CH ₂ Ph	H	110-112	6.5, 3H	3.36	4.31, d, 6Hz, 7.21	211, 293	1635, 1605
<u>11</u>	CH ₂ Ph	Br	167-169	6.79, 6.65	3.35	4.22, d, 6Hz, 7.13	210, 297	1620, 1608
<u>12</u>	CH ₂ Ph	Br	179-180	7.06	3.70	4.31, d, 5Hz, 7.35	209, 300	1612

[†] Schmp. nicht korrigiert, ^{††} Soweit nicht anders vermerkt Singulets.

Das Dibrom-homogentisinsäureamid ist in allen veröffentlichten Daten ¹⁾ bis auf das UV-Spektrum ³⁾ mit dem Naturstoff 1 identisch. In den Ätherextrakten von *Verongia aurea* wurde gaschromatographisch ferner ein Monobrom-Analoges von 1 aufgefunden. Die Position des Bromatoms ließe sich durch Vergleich mit der Verbindung 6 klären.

Die antibiotischen Eigenschaften der in der Tabelle aufgeführten sowie ähnlicher Verbindungen werden zur Zeit untersucht.

Literatur

- 1) G. E. Krejcarek, R. H. White, L. P. Hager, W. O. McClure, R. D. Johnson, K. L. Rinehart, J. A. McMillan, I. C. Paul, P. D. Shaw und R. C. Brusca, *Tetrahedron Lett.* 1975, 507.
- 2) L. DeForrest Abbott, Jr. und J. D. Smith, *J. biolog. Chem.* 1949, 365.
- 3) Literaturwerte ¹⁾ für 1 λ_{max} 0.1 N NaOH 250, 280, 368 nm (λ_{max} ε 4000, 2900, 7200). Wir fanden in 0.1 N NaOH λ_{max} 217, 302 und Schultern bei 250 und 350 nm. Es ist nicht auszuschließen, daß in alkalischer Lösung vor der Messung teilweise Oxydation zum Chinon 13 stattgefunden hatte, so daß ein Spektrum des Gemisches von 1 und 13 resultierte. 13 ist durch Oxydation des Hydrochinons 1 mit Silberoxid in Äther zugänglich (λ_{max} 0.1 N NaOH 217, 375 und Schultern bei 255 und 295 nm).