

SYNTHESE VON ACTINOMYCIN-(Ser-val-Pro-Sar-Meval)

Hans Brockmann und Helmut Lackner

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received 1 October 1964)

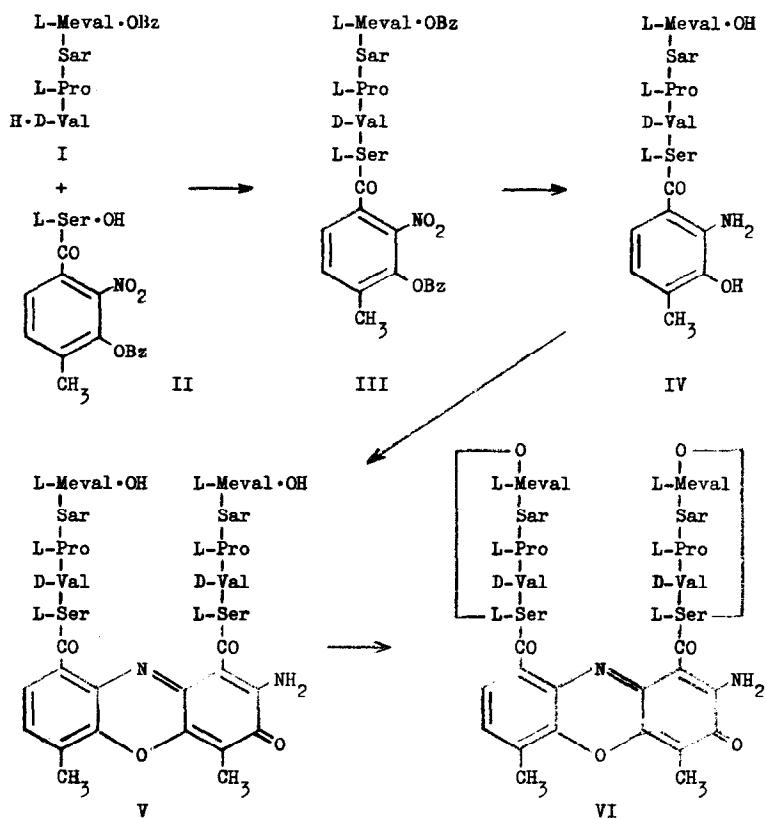
Über die Zwischenprodukte I - V haben wir kristallisiertes VI dargestellt, das erste synthetische Actinomycin, das mit keinem der bisher bekannten nativen Actinomycine identisch ist. Es unterscheidet sich von Actinomycin C₁¹⁾ dadurch, daß es L-Serin anstatt L-Threonin enthält. Seine Bezeichnung in der Überschrift entspricht der für Actinomycine vorgeschlagenen Nomenklatur 2) *).

II, das eine Vorstufe des Actinomycin-Chromophors enthält, gewannen wir nach Schotten-Baumann aus L-Serin und 2-Nitro- α -benzyloxy-4-methylbenzoylchlorid. Gelbliche Kristalle (aus Aceton/Benzol/Cyclohexan) vom Schmp. 139-141°, $[\alpha]_D^{22} : - 24.0^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1.8, Äthanol), C₁₈H₁₈N₂O₇ (374.3) Ber. C 57.76 H 4.85 N 4.79. Gef. C 57.80 H 4.76 N 7.62. Mol.-Gew. Gef. 379 (Potentiometrische Titration mit 0.1 n NaOH).

Kupplung von II mit dem Hydrochlorid von I³⁾ unter Verwendung von N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat (WOODWARD's Reagenz)⁴⁾ lieferte amorphes, gelbliches III. $[\alpha]_D^{21} : - 47^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0.7, Methanol). C₄₄H₅₆N₆O₁₁ (845.0) Ber. C 62.54 H 6.70 N 9.97. Gef. C 62.67 H 6.70 N 9.90.

*) Entsprechend den Vorschlägen des V. Europ. Peptidsymposiums (Pergamon Press 1963, S. 261) sind die D-Aminosäuren mit kleinen, die symmetrischen und die L-Aminosäuren mit großen Anfangsbuchstaben bezeichnet.

Katalytische Hydrierung von III (Palladium-A-Kohle, Methanol)
 gab IV, das, weil leicht oxydabel, nicht isoliert, sondern sofort mit
 Kalium-hexacyanoferrat-(III) oxydativ zur Actinomycinsäure V konden-
 siert wurde. Gelbrotes Pulver, $[\alpha]_D^{21} : -222^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0.24$, Metha-
 nol), λ_{max} : 446 m μ ($\epsilon = 26600$, Methanol). $C_{60}H_{86}N_{12}O_{18}$
 (1263.5) Ber. C 57.03 H 6.86 N 13.33 - 2 Mol Ser, 2 Mol Val,
 2 Mol Pro, 2 Mol Sar, 2 Mol Meval. Gef. C 57.29 H 6.99 N 13.04
 - 1.32 Mol Ser **), 1.84 Mol Val, 1.84 Mol Pro, 1.81 Mol Sar,



**) Ein Teil des Serins wird bei der zur Aminosäurebestimmung notwendigen Totalhydrolyse zerstört.

1.68 Mol Meval. Äquival.-Gew. Ber. 631.7, gef. 633.5 ± 7
(Potentiometrische Titration mit 0.1 n NaOH).

Durch Lactonisierung von V mit Acetyl-imidazol/Acetyl-chlorid⁵⁾ erhielten wir in 4.5 proz. Ausbeute VI, das durch Chromatographie an Cellulosepulver (Butylacetat/10 proz. wässr. Natrium-m-kresotinat, mit m-Kresotinsäure gesättigt, 1 : 1) aus dem Reaktionsprodukt abgetrennt wurde. Aus Äthylacetat/Cyclohexan rote Kristalle, die unter Zersetzung bei $269-273^\circ$ schmelzen. $[\alpha]_D^{21} : -435^\circ \pm 10^\circ$ ($c = 0.25$, Methanol), λ_{max} : 450 m μ ($\epsilon = 24\,950$, Methanol). $C_{60}H_{82}N_{12}O_{16}$ (1227.5) Ber. C 58.71 H 6.73 N 13.71. Gef. C 58.61 H 6.94 N 13.52. Im Papierchromatogramm (Butanol/Dibutyläther/10 proz. wässr. Natrium-m-kresotinat, mit m-Kresotinsäure gesättigt, 5 : 6 : 11) wandert das neue Actinomycin etwa halb so schnell wie Actinomycin C₁. Wachstumshemmung von Bac. subtilis bis zur Verdünnung 1 : 1.6×10^6 (Actinomycin C₃ bis 1 : 12.8×10^6).

Frau Margitta Köppler danken wir für geschickte Mitarbeit.

References

- 1) H. Brockmann, P. Boldt und H. -S. Petras, Naturwissenschaften 47, 62 (1960).
- 2) H. Brockmann, Fortschr. d. Chemie Organ. Naturstoffe XVIII, Springer-Verlag, Wien 1960 S. 11; Angew. Chem. 72, 946 (1960).
- 3) H. Brockmann und H. Lackner, Naturwissenschaften 51, 384 (1964).
- 4) R. B. Woodward, R. A. Olofson und H. Mayer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1010 (1961).
- 5) H. Brockmann und J. H. Manegold, Naturwissenschaften 51, 383 (1964).