

SYNTHESE VON PSEUDO-ACTINOMYCIN C₁

Hans Brockmann und Erich Schulze

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 16 February 1971; received in UK for publication 26 March 1971)

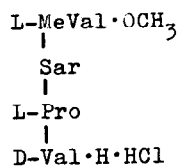
Als Pseudo-actinomycine [z.B. Pseudo-actinomycin C₁ (5a)] bezeichnet man Chromopeptide, in denen die 1.9- und 4.6-Chromophor-Substituenten des entsprechenden Actinomycins [z.B. Actinomycin C₁ (5b)] gegeneinander vertauscht sind ¹⁾. Zur Synthese von Pseudo-actinomycin C₁ (5a) empfahl sich ²⁾, analog zu verfahren wie bei der Darstellung von Actinomycinen aus N-[2-Amino-3-hydroxy-4-methyl-benzoyl]-pentapeptid-lactonen ³⁾; d.h. 4d oxydativ zu 5a zu kondensieren.

4d wurde in Anlehnung an die 4e-Synthese ³⁾ dargestellt. Verknüpfung von 1 und 2a mit Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat gab - in beiden Fällen zu 26% - 3a mit $[\alpha]_D^{20} : - 54.0 \pm 2^{\circ}$ (c = 0.6, Methanol).

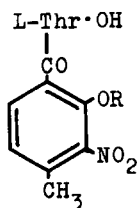
C₃₃H₅₀N₆O₁₁ (706.8) Ber. C 56.07 H 7.13 N 11.89, Gef. C 56.00 H 7.23 N 11.77.

Verseifung von 3a mit der äquival. Menge 2n NaOH in Methanol (90 Min., 40°) führte zu 3b (90%). C₃₂H₄₈N₆O₁₁ (692.8) Ber. C 55.48 H 6.98 N 12.13, Gef. C 55.41 H 6.81 N 12.13. Dabei wird der L-N-Methylvalinrest von 3b weitgehend racemisiert ⁴⁾.

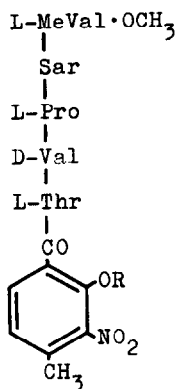
Lactonisierung von 3b mit Acetylimidazol/Acetylchlorid ⁵⁾ und wiederholte präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF₂₅₄ [a) Chloroform/Methanol (94 : 6), b) Äthylacetat/Äthanol (98 : 2)] lieferte zu 11% kristallisiertes, bei 218 - 222° schmelzendes 4a. $[\alpha]_D^{20} : - 7.9 \pm 1^{\circ}$ (c = 0.5, Methanol). C₃₂H₄₆N₆O₁₀ (674.7) Ber. C 56.96 H 6.87 N 12.46, Gef. C 56.75 H 7.16 N 12.13. Daß der L-N-Methylvalinrest unseres 3b-Präparates weitgehend racemisiert war, beeinträchtigte die optische Reinheit von 4a nicht, denn die Lactonisierung ist stereoselektiv ⁴⁾.



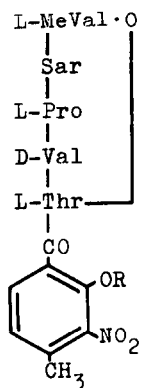
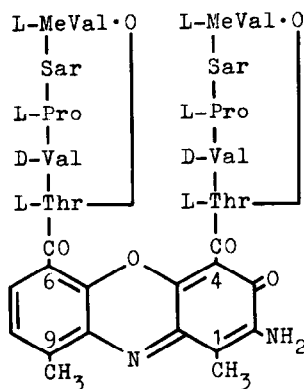
1

2a: R = CH₃b: R = CH₂·C₆H₅c: R = H;

OH statt L-Thr·OH

3a: R = CH₃d: R = CH₂·C₆H₅;b: R = CH₃; OH statt OCH₃OCH₃ statt L-Thr·OHc: R = CH₂·C₆H₅e: R = CH₂·C₆H₅;d: R = CH₂·C₆H₅;

OH statt L-Thr·OH

OH statt OCH₃4a: R = CH₃b: R = Hc: R = CH₂·C₆H₅d: R = H; NH₂ statt NO₂e: NH₂ statt OR;OH statt NO₂5ab: Pentapeptid-CO statt CH₃ anC-1 und C-9; CH₃ statt

Pentapeptid-CO an C-4 und C-6

Bortrichlorid in Dichlormethan (7 Min., 20°) entmethylierte 4a in 75 proz. Ausb. zu hellgelbem 4b. $[\alpha]_D^{20} : -10.7 \pm 1^\circ$ ($c = 0.6$, Methanol). $C_{31}H_{44}N_6O_{10}$ (660.7)
Ber. C 56.35 H 6.71 N 12.72, Gef. C 56.25 H 6.80 N 12.85.

Zwei Arbeitsgänge, gesonderte Abspaltung der OH-Schutzgruppe und Reinigung des Spaltproduktes, entfallen, wenn nicht Methyl sondern Benzyl Schutzgruppe des phenolischen Hydroxyls ist und damit 4c zum letzten, rein zu isolierenden Vorprodukt von 5a wird.

Zur Darstellung von 4c überführte man den Methylester von 2c in absol. Methanol mit Benzylchlorid und überschüssigem Natriummethylat in 2d und verseifte dieses mit 10 proz. wäßr. -methanol. Natriumhydroxid (10 Min. Siedehitze) zu kristallisiertem 2e mit Schmp. 129 - 130°. $C_{15}H_{13}NO_5$ (287.3) Ber. C 62.71 H 4.56 N 4.88, Gef. C 62.59 H 4.82 N 4.78.

Dicyclohexylcarbodiimid verknüpfte 2e mit L-Threoninmethylester zu kristallisiertem 2b-Methylester vom Schmp. 143°. $[\alpha]_D^{20} : -21.8 \pm 1^\circ$ ($c = 0.9$, Methanol). $C_{20}H_{22}N_2O_7$ (402.4) Ber. C 59.69 H 5.51 N 6.96, Gef. C 59.74 H 5.54 N 6.90. 0.5 proz. wäßr. -methanol. Natriumhydroxid (45 Min., Raumtemp.) verseifte den Ester zu kristallisiertem 2b vom Schmp. 128°. $[\alpha]_D^{20} : -15.2 \pm 1^\circ$ ($c = 1.0$, Methanol). $C_{19}H_{20}N_2O_7$ (388.4) Ber. C 58.76 H 5.49 N 7.21, Gef. C 58.90 H 5.24 N 7.39.

1 und 2b wurden mit N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat in 40 proz. Ausb. zu 3c verknüpft. $[\alpha]_D^{20} : -50.2 \pm 2^\circ$ ($c = 0.5$, Methanol). $C_{39}H_{54}N_6O_{11}$ (782.9) Ber. C 59.83 H 6.95 N 10.74, Gef. 59.73 H 7.23 N 10.75.

Verseifung von 3c mit der äquival. Menge n NaOH in Aceton (75 Min., 40°) führte zu 3d; wie bei 3a unter erheblicher Racemisierung des L-N-Methylvalinrestes. $C_{38}H_{52}N_6O_{11}$ (768.9) Ber. C 59.36 H 6.82 N 10.99, Gef. C 59.63 H 6.90 N 10.84.

Acetylimidazol/Acetylchlorid lactonisierte 3d in 19 proz. Ausb. zu 4c; abgetrennt durch wiederholte präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF²⁵⁴ [a) Chloroform/Methanol (95 : 5), b) Äthylacetat/Äthanol (98 : 2)], $[\alpha]_D^{20} : 20.8 \pm 1^\circ$ ($c = 0.45$, Methanol). $C_{38}H_{50}N_6O_{10}$ (750.8) Ber. C 60.78 H 6.71 N 11.19, Gef. C 60.60 H 6.82 N 11.13.

Katalytische Hydrierung von 4c und Oxydation des entstandenen 4d bei pH 7.0 mit Kaliumhexacyanoferrat(III) gab zu 51% Pseudo-actinomycin C_1 (5a), dunkelrote Oktaeder oder Würfel vom Schmp. 257 - 258°. $[\alpha]_D^{20} : -300 \pm 10^\circ$ ($c = 0.15$, Methanol). UV (Chloroform): λ_{max} 438 m μ ($\epsilon = 20\,000$), 422 (20 400); 0.01 m Phosphatpuffer pH 7.0): λ_{max} 428 m μ ($\epsilon = 20\,600$); (Methanol): λ_{max} 436 m μ ($\epsilon = 21\,100$), 418 (19 800). $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ (1255.5) Ber. C 59.31 H 6.91 N 13.38, Gef. C 59.14 H 7.20 N 13.27. Wachstumshemmung von St. aureus bis zur Verdünnung 1 : 40 000.

REFERENCES

1. H. Brockmann und E. Schulze, Chem. Ber. 102, 3205 (1969).
2. E. Schulze, Dissertat. Univ. Göttingen 1970.
3. H. Brockmann und H. Lackner, Chem. Ber. 101, 2231 (1968).
4. H. Brockmann und H. Lackner, Chem. Ber. 101, 1312 (1968).
5. H. Brockmann und J. -H. Manegold, Chem. Ber. 100, 3814 (1967).