

创新霉素新全合成路线的探索及其立体异构体的研究

郭霞凌 张致平

(中国医学科学院医药生物技术研究所, 北京)

提要 由吡啶出发, 经 4-三甲基硅吡啶的亲电取代反应, 直接得 4-乙氧羰甲基硫基吡啶; 再经 C₂ 乙酰化, 分子内环化, 立体选择性氢化与水解等制得消旋创新霉素。

消旋创新霉素与(-)- α -苯乙胺反应, 得两个非对映体盐, 分别以酸处理, 得(-)和(+)-创新霉素; 二者经差向异构化, 得(+)-和(-)-差向创新霉素, 经光谱证实其绝对构型分别为 3S, 4S 和 3R, 4R, 分子中的甲基和羧基均以横键为优势构象。

在四种立体异构体中, 仅(-)-创新霉素有抗菌活性, 其它异构体的酯经脱氢, 还原, 拆分等循环, 可转化成具有抗菌活性的异构体。

关键词 创新霉素; 4-三甲基硅吡啶; 4-乙氧羰甲基硫基吡啶; 拆分

创新霉素是济南游动放线菌 (*Actinoplanes Jinanensis* n. sp.) 产生的抗生素, 用于治疗大肠杆菌等引起的感染和菌痢。其化学结构已确证为 (1)⁽¹⁾, 绝对构型为 3S, 4R^(2,3)。已报道的消旋创新霉素的全合成都是先向苯环导入适当基团, 再形成吡啶环, 最后完成二氢噻嗪环^(4,5)。鉴于吡啶是易得的化工原料, 本文首先探索了由吡啶出发, 直接合成创新霉素的新途径, 制备了创新霉素的四个立体异构体, 考察了 (2), (3), (4) 的立体结构型和抗菌活性, 并将无活性的异构体转化成活性的创新霉素 (1)。本文涉及的一些化合物的结构式见图 1。

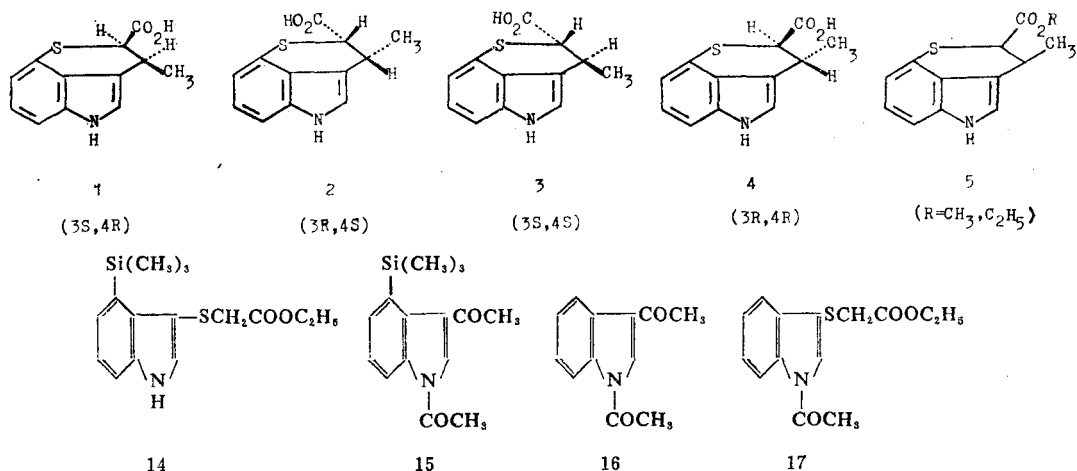
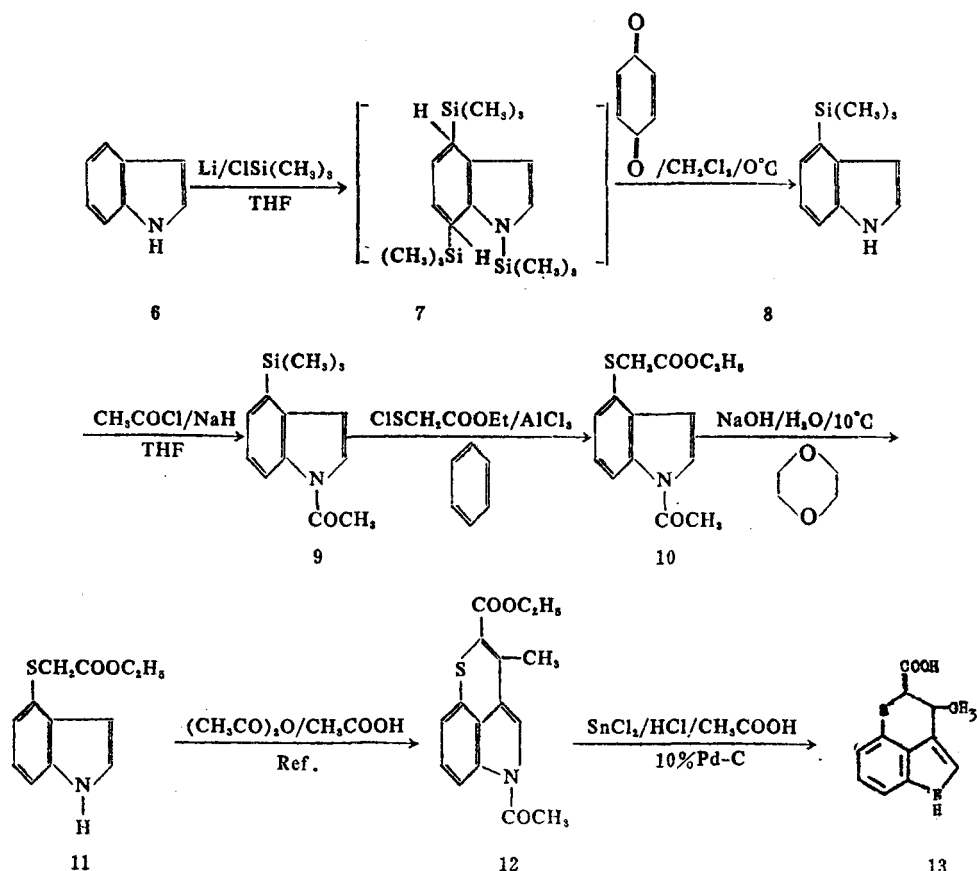


Fig 1. Structures of the compounds concerned

创新霉素新全合成路线的探索

大量吡啶取代反应的研究表明, 其 C₄ 位质子难被取代。因此, 如何选择性地吡啶 C₄

位导入适当的含硫基团是本合成的关键。本文以吲哚为原料，经由中间体 (7) 至 (12)，初步完成了创新霉素的新全合成。



Scheme 1. Synthetic route of chuangxinmycin.

吲哚，三甲基氯硅烷和锂在 THF 中反应，生成不稳定中间体 (7)^(6,7)。未经分离直接在 CH_2Cl_2 中以对苯醌氧化得 (8)，光谱数据与文献报道⁽⁸⁾相符。

(8) 与氯硫乙酸乙酯⁽⁹⁾反应，较快地发生 C_3 取代，而 C_4 硅基未被取代，生成 (14)；因反应较易在 C_3 位进行，故制备了 1,3-二乙酰化的 (15)。(15) 和氯硫乙酸乙酯在 AlCl_3 存在下于 CH_2Cl_2 中室温反应 24 h，主要生成脱三甲基硅基的副产物 (16)。因此又制备了 (9)。(9) 与氯硫乙酸乙酯反应，生成产物 (10) 以及副产物 (17)，但产物收率较低，以 (17) 为主。

(10) 于醋酐—醋酸中长时间回流，仅有极少量产物 (12) 生成，故应去乙酰基。(10) 经选择性水解，高产率地生成产物 (11)。(11) 在乙酰化的同时环化成 (12)。(12) 于少量 10% 钯—炭存在下与 SnCl_2 在 HCl-HAc 中进行专一性的顺式还原的同时，水解生成消旋创新霉素。

创新霉素四个立体异构体的制备与考察

(±) 创新霉素与 (-)- α -苯乙胺于甲醇中成盐，分离得到 (+) 和 (-) 创新霉素。(图 2)

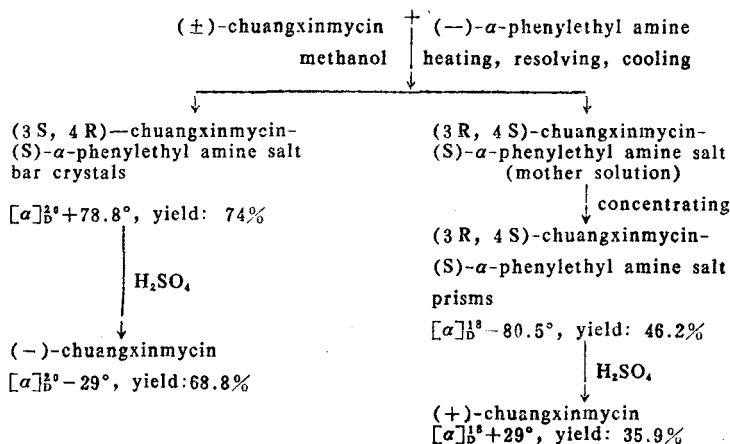


Fig 2. Resolution of racemic chuangxinmycin.

制取差向创新霉素最简便的方法, 当为 3, 4-去氢创新霉素或其酯进行反式加氢。曾试验多种化学还原乃至立体选择性的氢化等方法, 均未获成功。鉴于创新霉素分子中联有羧基的碳, 在碱性条件下可经由负碳离子而部分差向异构化, 故将 (+) 和 (-)-创新霉素于氢氧化钾的水溶液中差向异构化, 经分步结晶, 分别制备了 (-) 和 (+)-差向创新霉素。

差向创新霉素的理化性质和光谱行为均明显异于创新霉素 (表 1)。这表明在差向异构化过程中已发生构型和构象的变化。

Tab 1. Comparison of chuangxinmycin and epichuangxinmycin

		(-)-Chuangxinmycin	(+)-Epichuangxinmycin
MP (°C)		186~189	144~147
OR $[\alpha]_D$		-29°	+54.5°
¹ HNMR	C ₅ -CH ₃ (δ)	1.31	1.43
	C ₄ -CH ₃ (δ)	4.26	3.69
	J ₃₋₄ (Hz)	3.42	7.82

构型 (-)-创新霉素 (3 S, 4 R) 经异构化转为差向创新霉素后, 旋光符号由负变正; 同时其 J₃₋₄ 表明, C₃ 甲基与 C₄ 羧基由顺式转为反式排列关系, 由于 C₃ 手性碳的构型未变, 仍为 S⁽³⁾, 从而推断 C₄ 的构型为 S, 绝对构型为 3 S, 4 S。依此可推论 (-)-差向创新霉素的绝对构型为 3 R, 4 R。在圆二色谱上, (-) 与 (+) 差向创新霉素呈对映关系。

构象 创新霉素转为差向创新霉素后, J₃₋₄ 由 3.42 增加至 7.82, 它表明 J₃₋₄ 由 J_{ea} 变为 J_{aa}, 两个氢质子均位于 a 键, 羧基和甲基则必须分别居于 e 键。由此推断在差向创新霉素分子中, 羧基与甲基均优先占领 e 键。

非活性立体异构体向活性异构体的转化

本所药理室测定了创新霉素四个立体异构体在体外的抗菌活性。在四个异构体中, 仅天然构型的 (-)-创新霉素具有抗菌活性, 其它异构体均无活性。这说明创新霉素与生物受体分子的结合是立体专一性的, 其活性有赖于两个手性碳的立体构型。

无抗菌活性的异构体的酯经 2,3-二氯-5,6-二氧对苯醌 (DDQ) 脱氢, 高产率地生成 3,4-脱氢创新霉素酯 (5), 反应十分迅速。而对照实验表明, 创新霉素酸在相同条件下脱

氢, 反应极其缓慢, 且难以完全。由此制得的 (5) 经还原、水解, 可得到消旋创新霉素。后者再经拆分、酯化、脱氢、还原水解的循环, 可不断地使无活性的异构体转化成活性的创新霉素。

实 验 部 分

熔点均系 Reichert 显微熔点测定仪测定, 温度计读数未经校正; 红外光谱仪为岛津 IR-435 型; 紫外光谱仪为岛津 UV-240 型; 核磁共振光谱仪为 Jeol-Fx-100 Q; 质谱仪为 JC-MS DX-300; 旋光仪为 Perkin-Elmer 241 & 241 MC; 自动圆二色谱仪为 Jobin Yvon CDV; 薄层扫描仪为岛津 MPX-500。薄层层析和柱层层析均用青岛海洋化工厂产品硅胶 GF₂₅₄, GH。

4-三甲基硅咪唑(8)

将 Me₃SiCl 84 ml, Li 5.63 g, THF 120 ml 于脱氧脱水氮气流下混合, 室温搅拌至 Li 粒基本消失。于 5°C 滴加咪唑 (5.95 g 溶于 THF 20 ml 中)。于约 10°C 搅拌过夜。冷至 0°C, 滴加对苯醌 (14.5 g 溶于 CH₂Cl₂ 100 ml)。加干燥正戊烷 100 ml, 过滤, 减压浓缩。混合物经硅胶干板层析分离, 环己烷—氯仿 1:1 展开, 得 (8) (3.84 g, 40%)。IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3400, 2950, 1250; ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.41 (s, 9 H, -SiMe₃), 6.64 (m, 1 H, 3-H) 7.16 (dd, 1 H, J=8.7 Hz, 6-H), 7.20 (m, 1 H, 2-H), 7.26 (dd, 1 H, J=7.1.5 Hz, 5-H), 7.36 (dt, 1 H, J=8, 1.5 Hz, 7-H), 8.06 (br s, 1 H, NH); MS m/z 189 (M⁺), 174。

3-乙氧羰甲硫基-4-三甲基硅咪唑(14)

将 ClSCH₂COOEt 0.127 g 溶于干燥的 CH₂Cl₂ 5 ml, 于 4°C 干燥氮气流下, 滴加 (8) (0.243 g 溶于 CH₂Cl₂ 6 ml)。搅拌约 0.5 h, 倾入冰水中, 乙醚提取三次, 水洗至中性, 无水 MgSO₄ 干燥。滤液减压浓缩, 经硅胶薄层分离, 苯—乙醇 30:1 展开, 得 (14)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.48 (s, 9 H, SiMe₃), 1.16 (t, 3 H, -CH₃), 3.40 (s, 2 H, -SCH₂-), 4.08 (q, 2 H, -OCH₂-), 7.16~7.36 (m, 3 H, ArH), 7.44 (m, 1 H, 7-H), 8.72 (br s, 1 H, NH); MS m/z 307 (M⁺), 292, 235, 148。

4-三甲基硅基-1,3-二乙酰基咪唑(15)

将 (8) 0.745 g, 醋酐 4.33 g, 冰醋酸 0.42 g 混合, 回流过夜。减压浓缩, 乙酸乙酯重结晶得副产物 1,3-二乙酰咪唑 (0.146 g, 18.5%), mp 143~145°C。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 2.60 (s, 3 H, -N-C(=O)-CH₃), 2.74 (s, 3 H, C₃-C(=O)-CH₃), 7.42 (m, 2 H, 5,6-H), 8.08 (s, 1 H, 2-H), 8.38 (m, 2 H, 4,7-H); MS m/z 201 (M⁺)。

母液浓缩至干, 氯仿溶解, 经硅胶薄层分离, 环己烷—乙酸乙酯 3:1 展开, 得 (15) (0.256 g, 23.8%), 无定形结晶, mp 125~130°C; IR (KBr) cm⁻¹ 2900, 1730, 1685, 1240;

¹HNMR (CD₃COCD₃) δ ppm 0.34 (s, 9 H, -SiMe₃), 2.60 (s, 3 H, -N-C(=O)-CH₃), 2.81 (s, 3 H, C₃-C(=O)-CH₃), 7.40 (q, 1 H, J=7.81, 6.84 Hz, 6-H), 7.64 (q, 1 H, J=6.84, 1.2 Hz, 5-H), 8.56 (q, 1 H, J=7.81, 1.2 Hz, 7-H), 8.71 (s, 1 H, 2-H); MS m/z 273 (M⁺), 258, 231。

1-乙酰基-4-三甲基硅吲哚(9)⁽⁷⁾

将(8) 3.99 g、NaH(80%) 1.57 g、THF 50 ml于干燥氮气流下混合, 室温搅拌4 h, 45°C 1h。室温下滴加乙酰氯(4.34 g溶于THF 10 ml), 再搅拌4 h, 静置过夜。无水乙醚提取, 滤液减压浓缩得浅红色粗品(2.68 g, 55%)。粗品经硅胶薄层分离, 苯展开, 并用混合溶媒乙酸乙酯—正戊烷重结晶, 得(9), 无色针晶, mp 121~123°C。IR(KBr)cm⁻¹ 1720, 1530, 1400, 1365, 1330, 1250; ¹HNMR(CDCl₃)δ ppm 0.39(s, 9H, —SiMe₃),

2.64(s, 3H, —N—C(=O)—CH₃), 6.77(dd, 1H, J=4, 0.5 Hz, 3-H), 7.32(dd, 1H, J=8, 7 Hz, 6-H), 7.40(dd, 1H, J=7, 1.5 Hz, 5-H), 7.46(d, 1H, J=4 Hz, 2-H), 8.48(br d, 1H, J=8 Hz, 7-H); MS m/z 231(M⁺), 216。

1-乙酰-4-乙氧羰甲基吲哚(10)

将AlCl₃ 166 mg、无水苯0.4 ml混合均匀, 于0°C滴加ClSCH₂COOEt(215 mg溶于苯0.6 ml), 室温搅拌约20 min, 静置, 抽取上清液加至(9)(24 mg溶于苯0.4 ml), 室温搅拌过夜。冷却下加苯3 ml, 再滴加饱和NaHCO₃溶液1 ml, 搅拌均匀, 水层用乙醚提取三次, 合并有机层, 水洗至中性, 无水MgSO₄干燥。减压浓缩, 经硅胶薄层分离, 环己烷—乙酸乙酯3:1展开, 得产物(10)(3.5 mg, 12.2%), 对Ehrlich试剂呈淡红色。IR(CHCl₃)cm⁻¹ 2900, 1700, 1530, 1410; ¹HNMR(CDCl₃)δ ppm 1.29(t, 3H, —CH₃), 2.67

(s, 3H, —C(=O)—CH₃), 3.64(s, 2H, —SCH₂—), 4.20(q, 2H, —OCH₂—), 6.88(dd, 1H, 3-H), 7.20~7.40(m, 3H, ArH), 8.54(br d, 1H, 7-H); MS m/z 278(M⁺+1) 236, 163, 149。副产物(17)(11 mg, 38.2%), 对Ehrlich试剂不显色。IR(CHCl₃)cm⁻¹ 2900, 1720, 1530, 1440; ¹HNMR(CDCl₃)δ ppm 1.24(t, 3H, —CH₃), 2.64(s, 3H,

—C(=O)—CH₃), 3.48(s, 2H, —SCH₂—), 4.12(q, 2H, —OCH₂—), 7.2~7.44(m, 2H, 5-, 6-H), 7.62(s, 1H, 2-H), 7.68(m, 1H, 4-H), 8.42(br d, 1H, 7-H); MS m/z 277(M⁺), 235, 162, 148。

4-乙氧羰甲基吲哚(11)

将(10) 40 mg溶于二氧六环5 ml, 于10°C滴加NaOH—H₂O(0.1 mol/L) 5 ml, 搅拌20 min, 冷却下用HCl—H₂O(0.25 mol/L)调至pH 6, 乙醚提取三次, 水洗至中性, 无水MgSO₄干燥。减压浓缩, 得浅黄色无定形结晶(11)(33 mg, 97.3%)。IR(CHCl₃)cm⁻¹ 3400, 2900, 1720, 1600, 1570, 1400; ¹HNMR(CDCl₃)δ ppm 1.22(t, 3H, —CH₃), 3.67(s, 2H, —SCH₂—), 4.13(q, 2H, —CH₂—), 6.63(m, 1H, 3-H), 7.08~7.40(m, 4H, ArH), 8.06(br s, 1H, NH); MS m/z 235(M⁺), 207。

1-乙酰-3,4-去氢创新霉素乙酯(12)

将(11) 0.5 g、乙酐12 ml、冰醋酸0.75 ml混合均匀, 加热回流48 h。混合物倾入冰水中, 乙酸乙酯提取(3×15 ml), 水洗至中性, 无水MgSO₄干燥。减压浓缩, 经硅胶薄层分离, 苯—乙酸乙酯10:1展开, 得(12)(0.252 g, 46.2%), 鲜黄色针晶, mp 195~197°C。IR(KBr)cm⁻¹ 1705, 1650, 1560, 1430; ¹HNMR(CDCl₃)δ ppm 1.40(t, 3H, —CH₃)

2.40(s, 3H, C₃—CH₃), 2.64(s, 3H, —N—C(=O)—CH₃), 4.36(q, 2H, —CH₂—), 6.92(dd,

1 H, 5-H), 7.24(q, 1 H, 6-H), 7.32(s, 1 H, 2-H), 7.84(dd, 1 H, 7-H); MS m/z 301(M⁺), 259, 231。

(±)-创新霉素(13)

将(12) 50 mg、冰醋酸 6.5 ml、浓盐酸 3.5 ml、SnCl₂·2 H₂O 6000 mg, 与 10%Pd-C 混合, 充氢密封, 搅拌回流 6 h, 过滤, 溶液倾入冰水 20 ml, 乙醚提取 (3×20 ml), 浓缩, 无水苯蒸一次, 再用氯仿-乙醚 1:1 重结晶, 得(13)(25.7 mg, 66.4%), 白色无定形结晶, mp 184~186°C。IR (KBr)cm⁻¹ 3400, 1659, 1580, 1550, 1430; ¹HNMR(CD₃COCD₃) δ ppm 1.32 (d, 3 H, -CH₃), 3.73(qq, 1 H, 3-H), 4.25(d, 1 H, 4-H), 6.80~7.20 (m, 4 H, ArH); MS m/z 233(M⁺)。

(±)-创新霉素的拆分

(-)-创新霉素(1)

将(±)-创新霉素 0.55 g 溶于无水甲醇 15 ml, 加热至沸, 滴加(-)-α-苯乙胺 0.33 ml, 趁热过滤, 冷却后析出(S)-α-苯乙胺(3S, 4R)-创新霉素盐, 白色棒晶 0.348 g。母液留存。结晶用无水甲醇重结晶二次后重 0.294 g (74%), mp 127~130°C; [α]_D²⁰+78.8° (95%, EtOH); CD(MeOH) + CE(nm) 225, 228.5, 297, 303.5。将该结晶和 H₂O 15 ml 的混合物以 49%H₂SO₄-H₂O 处理, 用乙醚提取 (3×20 ml), 水洗至 pH 5, 无水 MgSO₄ 干燥。浓缩, 氯仿-乙醚 1:1 重结晶一次, 得(-)-创新霉素 (0.18 g, 68.8%), 白色无定形结晶, mp 184~187°C [α]_D²⁰-29° (95% EtOH); CD(MeOH) -CE (nm) 266.5, 308.5。

(+)-创新霉素(2)

上述母液浓缩至干, 加无水甲醇 0.9 ml 加热溶解, 冷却后析出(S)-α-苯乙胺-(3R, 4S)-创新霉素盐无色透明棱晶, 无水甲醇重结晶二次得 0.184 g, 46.2%, mp 178~180°C; [α]_D¹⁸-80.5°C (95% EtOH), CD(MeOH) -CE(nm) 226.5, 232.5, 297, 305.5。将此结晶依上法处理得(+)-创新霉素(2)(0.095 g, 35.9%) 白色无定形结晶, mp 181~184°C。[α]_D¹⁸+29°C(95% EtOH); CD(MeOH) + CE(nm) 266, 310.5。

(-)-创新霉素(1)的差向异构化

将(-)-创新霉素(1) 3.0 g、KOH 2.88 g、H₂O 40 ml 及二氧六环 30 ml 混合, 回流 48 h, 浓盐酸调至酸性。浓缩, 加水 50 ml, 乙醚提取三次, 水洗至 pH 5, 无水 MgSO₄ 干燥。滤液浓缩至干, 用氯仿-无水乙醚 1:1 重结晶得结晶 I, 少量氯仿洗涤, 干品重 0.70 g, mp 186~189°C, 为(-)-创新霉素。母液浓缩至饱和, 静置使冷, 得结晶 II, 少量氯仿洗涤, 干品重 0.086 g, 为(-)-创新霉素。母液处理同上, 得结晶 III, 重 0.408 g, 为(-)-创新霉素和(+)-差向创新霉素的混合物。

母液浓缩至干, 用氯仿-苯 1:1 重结晶, 得结晶 IV; 用氯仿-活性炭脱色重结晶, 得(+)-差向创新霉素(3), 0.625 g, 灰白色粒晶, mp 144~147°C。[α]_D²⁰+54.5°C (95% EtOH); CD (MeOH)+CE (nm) 230, 288.5, 298, 306.5; ¹HNMR(CD₃COCO₃) δ ppm 1.43(d, 3 H, J=6.35 Hz, CH₃), 3.51(br f, 1 H, J=7.82, 6.35 Hz, 3-H), 3.69(d, 1 H, J=7.82 Hz, 4-H), 6.72~7.20(m, ArH); MS m/z 233(M⁺)。

(+)-创新霉素(2)的差向异构化

将(+)-创新霉素(2) 0.247 g、KOH 0.248 g、H₂O 4 ml 和二氧六环 3 ml 混合, 处理方法同上。得(+)-创新霉素(2) 0.051 g 和(-)-差向创新霉素(4) 0.060 g。后者 mp

120~125°C; $[\alpha]_D^{20} - 34^\circ$ (95% EtOH); CD(MeOH) -CE(nm) 228, 284, 296.5, 308.5; $^1\text{HNMR}$ (CD_3COCD_3) δ ppm 1.43 (d, 3 H, $J=6.35$ Hz, CH_3), 3.51 (br f, 1 H, $J=7.82, 6.35$ Hz, 3-H), 3.69(d, 1 H, $J=7.82$ Hz, 4-H), 6.72~7.20 (m, ArH); MS m/z 233 (M^+).

创新霉素甲酯

将创新霉素 6.0 g、对甲苯磺酸 0.65 g、无水甲醇 50 ml 混合, 回流 15 h。浓缩, 加冰水 20 ml, 乙醚提取 (3×20 ml), 饱和 $\text{NaHCO}_3-\text{H}_2\text{O}$ 洗涤一次, 水洗至中性, 无水 MgSO_4 干燥。减压浓缩, 用甲醇和活性炭重结晶, 得产物 (5.03 g, 78.9%) 为无色结晶。 $^1\text{HNMR}$ (CD_3COCD_3) δ ppm 1.30(d, 3 H, $-\text{CH}_3$), 3.70(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (m, 1 H, 3-H), 4.26(d, 1 H, 4-H), 6.14~7.20(m, ArH); MS m/z 247(M^+), 187.

创新霉素甲酯的脱氢

将创新霉素甲酯 5.0 g、DDQ 4.63 g、无水甲醇 120 ml 混合, 回流 5 h。浓缩, 用无水苯蒸一次, 得疏松红色粉末。苯加热回流提取, 滤液浓缩至干。无水甲醇和活性炭重结晶二次, 得 3,4-脱氢创新霉素甲酯 (5) (3.35 g, 67.5%)。再经无水甲醇重结晶得桔黄色粉末状结晶的分析样品, mp 166~168°C。IR (KBr) cm^{-1} 3400, 1680; $^1\text{HNMR}$ (CD_3COCD_3) δ ppm 2.28 (s, 3 H, CH_3), 3.74 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 6.36~7.14(m, 4 H, ArH); MS m/z 245(M^+), 214, 185.

致谢 本文拆分工作承许先栋老师热忱指导, 本所分析室和药理室、中国医学科学院药物研究所、卫生部药品生物制品检定所, 中国科学院生物物理所帮助测定光谱数据和抗菌活性。

参 考 文 献

1. 梁晓天, 等. 创新霉素的结构测定. 化学学报 1976; 34:129.
2. 徐筱杰, 等. 创新霉素的晶体结构. 科学通报 1980; 8:350.
3. 顾志平、梁晓天. 创新霉素的立体化学研究. 化学学报 1985; 43:250.
4. 张致平, 等. 创新霉素的的全合成. 同上 1976; 34:133.
5. Kozikowski AP, et al. Synthetic studies in the indole series. Preparation of the unique antibiotic alkaloid chuangxinmycin by a nitro group displacement reaction. *J Am Chem Soc* 1982; 104:7622.
6. Biran C, et al. Nouveaux modeles polysilicies a partir d'indoles, du benzothiophene et du benzofuranne. *J Organomet Chem* 1983; 253:C13.
7. Barret AGM, et al. The direct C-4 substitution of indole; an X-ray crystal structure analysis of 4-(trimethylsilyl) indole. *J Chem Soc Commun* 1982; 636.
8. Barret AGM, et al. Preparation of 4-(trimethylsilyl) indole. *J Org Chem* 1984; 49:4409.
9. Seliger H, Gortz HH. Synthesis of aliphatic sulfenyl halides. *Synthetic Commun* 1980; 10:175.

A NEW TOTAL SYNTHESIS OF CHUANGXINMYCIN AND THE STUDY OF ITS STEREOISOMERS

GUO Xia-Ling and ZHANG Zhi-Ping

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT A new total synthesis of the unique indole containing antibiotic, chuangxinmycin was described. This compound was assembled from indole by a scheme that combined the silylation with the trimethylsilyl group displacement directly to produce a 4-sulfur-substituted indole. Further transformations involving acetylation at the indole 3-position, with a spontaneous intramolecular condensation to 1-acetyl-3,4-dehydrochuang-xinmycin ethyl ester and a cis hydrogen addition reaction with concurrent hydrolysis of the ester group furnished racemic chuangxinmycin.

Racemic chuangxinmycin (3S, 4R and 3R, 4S enantiomers) when treated with S(-)- α -phenylethyl amine in methanol, (S)- α -phenylethyl amine-(3S, 4R)-chuangxinmycin salt was separated as bar crystals on cooling. (S)- α -phenylethyl amine-(3R, 4S)-chuangxinmycin salt isolated as prisms from the mother solution. Both of them were treated with acid to produce (-)-chuangxinmycin and (+)-chuangxinmycin, respectively.

Treatment of both (-)-chuangxinmycin and (+)-chuangxinmycin with KOH in dioxane or DMF containing water, followed by separating and purifying, resulted in (+)-epichuangxinmycin and (-)-epichuangxinmycin whose configuration have been confirmed to be 3S, 4S and 3R, 4R by spectral data.

Among these four stereoisomers, only that having the natural configuration is active against bacteria. Conversion of The other three into chuangxinmycin was effective by the following route. The stereoisomeric esters were dehydrogenated by DDQ to give the 3,4-dehydro product in high yields, which was in turn hydrogenated and resolved, thus completing the first cycle.

Key words Chuangxinmycin; 4-(Trimethylsilyl)indole; 4-Ethoxycarbonylmethylthioindole; Resolution