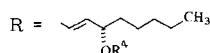
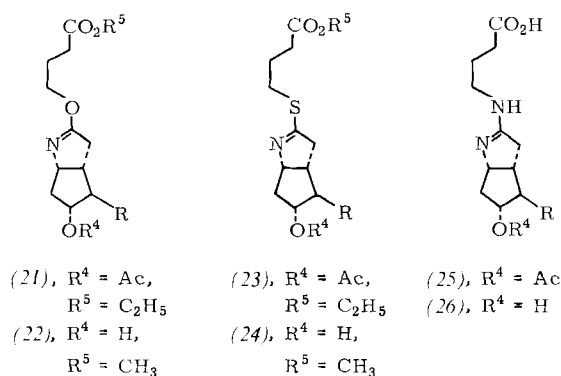
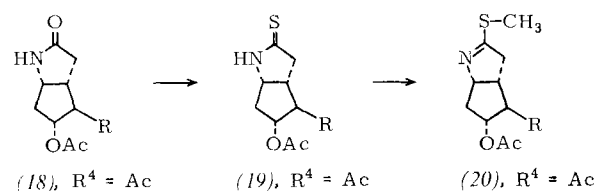
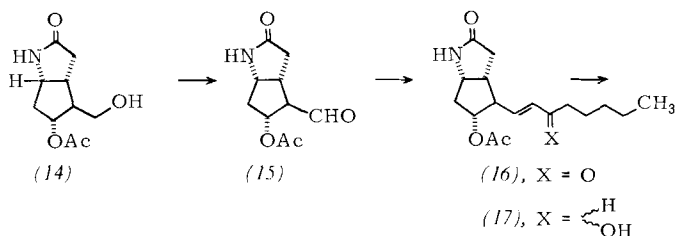
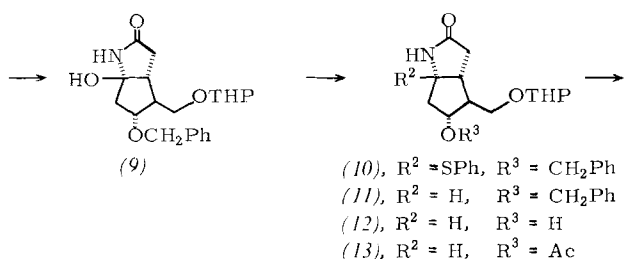
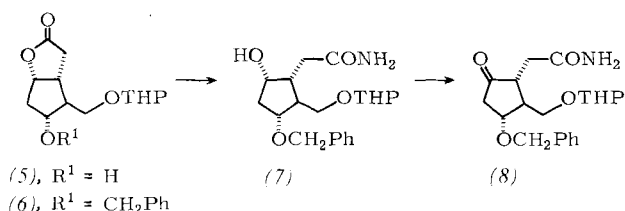


Z-Konfiguration des Naturproduktes nahekommen. Es war zu erwarten, daß Verbindungen mit den Teilstrukturen (4b) und (4c) säurebeständiger sind als (1). Das Ausgangsmaterial für die Synthese sollte industriell verfügbar sein.

Schema 1 zeigt die Umwandlung des bekannten Synthons (5)^[7] in die Analoga (22), (24) und (26).

Nach Schutz der Alkoholfunktion in (5) (Benzylbromid/Natriumhydrid/50 °C) wird das Lacton (6) in Methanol aminolysiert (Autoklav 36 h/130 °C/Ammoniak) und das entstandene Hydroxyamid (7) nach Jones oxidiert zum Oxoamid (8) (CrO₃/H₂O/H₂SO₄/Aceton/−20 °C). (8) tautome-



Schema 1

risiert langsam zum Hydroxylactam (9). Zur schonenden Entfernung der Hydroxygruppe wird (9) in die Phenylthioverbindung (10) umgewandelt, die man auch direkt aus (8) erhalten kann (C₆H₅SH/ClSi(CH₃)₃/Pyridin/CH₂Cl₂/Rückfluß). (10) läßt sich bei Raumtemperatur mit Raney-Nickel in *tert*-Butylalkohol zu (11) entschwefeln, das in 5 h bei 50 °C oder mit Pd-C/Wasserstoff in Methanol bei 25 °C den Alkohol (12) bildet.

Nach Veresterung der Alkoholfunktion von (12) zu (13) (Ac₂O/Pyridin/5 °C) und Methanolysen der Tetrahydropyranoxygruppe (CH₃OH/*p*-Toluolsulfonsäure/25 °C) wird (14) zum Aldehyd (15) oxidiert (Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/CH₂Cl₂/−60 °C) und das Rohprodukt nach Horner-Emmons-Wittig mit Dimethyl(2-oxoheptyl)phosphonat zum Enon (16) kondensiert (NaH/Dimethoxyethan (DME)/25 °C). Reduktion (ZnBH₄/DME/25 °C) zu (17) und dessen Veresterung (Ac₂O/Pyridin/5 °C) führten zum Diacetat (18), das durch Reaktion mit ω-Brombuttersäureethylester (Ag₂O/Xylol/120 °C) zu (21) und Abspaltung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) den Lactimether (22) ergibt.

Der Thiolactimether (24) kann durch Umwandlung von (18) in das Thiolactam (19) (P₄S₁₀·4 Pyridin/Pyridin/80 °C), Alkylierung mit ω-Brombuttersäureethylester (NaH/DME/25 °C) zu (23) und Abspaltung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) erhalten werden.

Der aus (19) darstellbare S-Methylthiolactimether (20) (NaH/DME/CH₃I/25 °C) wird bei 80 °C in Methanol mit γ-Aminobuttersäure zu (25) umgesetzt. Verseifung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) führt zum Amidin (26).

Die Verbindungen (22), (24) und (26) zeigen interessante biologische Eigenschaften. So hemmt z. B. (24) die Plättchenaggregation mit einer IC₅₀ von 5 × 10^{−10} [M] und ist säurebeständiger als Prostacyclin (1)^[8]. Die drei Analoga wurden durch ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert: (22) (CDCl₃): δ = 5.53 (2H, m, H—C=C), 4.25 (1H, m, H—C—N=C), 4.1 (1H, m, H—C—O), 3.8 (1H, m, H—C—O), 3.77 (3H, s, CO₂CH₃), 3.67 (2H, m, CH₂—O); (24) (CDCl₃): δ = 5.58 (2H, m, H—C=C), 4.38 (1H, m, H—C—N=C), 4.08 (1H, m, H—C—O), 3.81 (1H, m, H—C—O), 3.67 (3H, s, CO₂CH₃), 3.1 (2H, m, CH₂—S); (26) (CD₃)₂SO/CF₃CO₂D): δ = 5.46 (2H, m, H—C=C), 4.31 (1H, m, H—C—N=C), 3.89 (1H, m, H—C—O), 3.8 (1H, m, H—C—O), 3.23 (2H, m, CH₂—N).

Eingegangen am 25. März 1980 [Z 577]

- [1] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263, 663 (1976).
- [2] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* 90, 360 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 360 (1978).
- [3] R. J. Gryglewski, *Biochem. Pharmacol.* 28, 3161 (1979).
- [4] G. J. Dustin, S. Moncada, J. R. Vane, *Brit. J. Pharmacol.* 62, 414P (1978).
- [5] O. Kiyotaka, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3003, zit. Lit.
- [6] K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1067; E. J. Corey, L. Szekeley, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3529.
- [7] J. S. Bindra, A. Grodski, T. A. Schaaf, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7522 (1973).
- [8] Diese Versuche wurden von Dr. U. Weithmann durchgeführt.
- [9] IC₅₀ ist diejenige Konzentration, bei der die Aggregation zu 50% gehemmt wird.

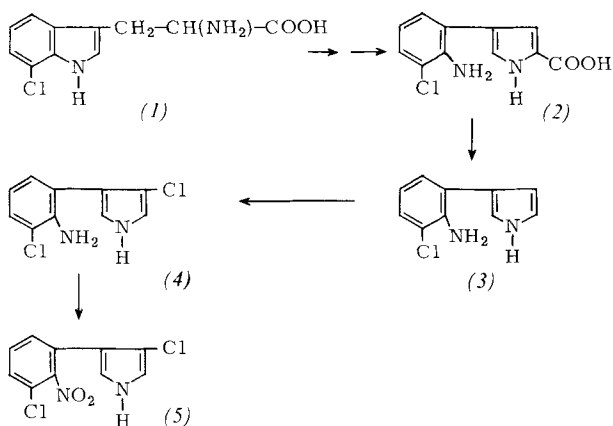
Bildung von Pyrrolnitrin und 3-(2-Amino-3-chlorphenyl)pyrrol aus 7-Chlortryptophan

Von Karl-Heinz van Pée, Olga Salcher und Franz Lingens^[*]
Professor Alfred Roedig zum 70. Geburtstag gewidmet

Aus Gram-negativen Bakterien der Gattung *Pseudomonas* konnten mehrere Phenylpyrrol-Derivate isoliert und charak-

[*] Prof. Dr. F. Lingens, Dipl.-Chem. K.-H. van Pée, Dr. O. Salcher
Institut für Mikrobiologie der Universität Hohenheim
Garbenstraße 30, D-7000 Stuttgart 70

terisiert werden, darunter das Antibioticum Pyrrolnitrin (5), Aminopyrrolnitrin (4)^[1] und 4-(2-Amino-3-chlorphenyl)-2-pyrrolcarbonsäure (2)^[2]. Als direkter Vorläufer von (2) wurde 7-Chlortryptophan (1)^[3] postuliert^[2]. Auf welcher Stufe der Biosynthese wird nun das zweite Chloratom eingeführt?



Wir berichten hier über die Bildung von ^{36}Cl -markiertem Pyrrolnitrin aus 7-Chlortryptophan (1) sowie über die Isolierung und Charakterisierung des neuen Phenylpyrrol-Derivats 3-(2-Amino-3-chlorphenyl)pyrrol (3) aus *Pseudomonas aureofaciens*, Stamm P^[4].

Vorgezüchtete Zellen aus der frühen stationären Wachstumsphase dieses Bakterienstamms wurden in Glycerin-Minimalmedium mit einem Zusatz von $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ (1) und Na^{36}Cl bzw. D-Tryptophan und Na^{36}Cl bei 30°C geschüttelt (5 d). Essigester-Extrakte wurden im Vakuum eingedunstet und auf einer Silicagel-60-F₂₅₄-DC-Fertigplatte mit Toluol als Eluens chromatographiert. Das gebildete Pyrrolnitrin (5) ließ sich mit einem (mit authentischem (5) geeichten) UV-Dünnschichtscanner quantitativ bestimmen. Die (5) enthaltenden Flecken wurden herausgekratzt und die Radioaktivität in Dioxan-Szintillatorflüssigkeit gemessen. Die Radioaktivität von (5) – durch Zusatz von (1) und Na^{36}Cl bzw. D-Tryptophan und Na^{36}Cl zu den Zellen erzeugt – verhielt sich wie 54:100, d. h. es sind ein bzw. zwei ^{36}Cl -Atome inkorporiert worden.

Bei sonst gleichen Bedingungen, jedoch in Abwesenheit von NaCl , konnte das neue Phenylpyrrol-Derivat (3) isoliert werden. Nach Erreichen einer $\text{OD}_{560} = 2.0$ wurden $2.4 \times 10^{-4} \text{ M}$ 7-Chlortryptophan (1) zugegeben. Die Fermentation wurde nach weiteren 24 h abgebrochen und das zellfreie Medium mit Ammoniak auf pH 8.5 gebracht. Der Essigester-Extrakt wurde im Vakuum eingedunstet und an Silicagel 60 mit Toluol als Eluens chromatographiert. Die Fraktionen mit $R_f = 0.29$ in der DC (Silicagel HF₂₅₄ 60, Eluens Toluol) und $R_f = 0.59$ (Eluens Toluol/Dioxan (10:1), grüne Farb-reaktion mit van Urks Reagens^[5]) wurden durch Chromatographie an Silicagel 60 mit Toluol/Dioxan (10:1) als Eluens weiter gereinigt.

Die längstwellige Bande im UV-Spektrum des neuen Metaboliten (3) zeigt – wie die entsprechende Absorption von (4) und (2) – beim Wechsel von neutralem in saures Medium stark hypsochrome Verschiebung. λ_{max} beträgt in MeOH, MeOH/0.1 N NaOH bzw. MeOH/0.1 N HCl 303, 303 bzw. 269 sowie 221, 221 bzw. 230 nm. Die NH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1} weist auf einen Pyrrolring hin. Im Massenspektrum (GC/MS)^[6] erscheint das Molekölion als Dublett bei $m/e = 192/194$ (Intensitätsverhältnis 3:1). Dies ist charakteristisch für eine monochlorsubstituierte Verbindung mit gerader Zahl von N-Atomen.

Aus den spektralen Befunden und der Tatsache, daß Verbindung (3) von *P. aureofaciens* aus 7-Chlortryptophan (1)

gebildet wird, leiten wir die Struktur 3-(2-Amino-3-chlorphenyl)pyrrol ab. (3) könnte bei der Pyrrolnitrin-Biosynthese aus (2) durch Decarboxylierung entstehen und zu Aminopyrrolnitrin (4) chloriert werden. Der vorgeschlagene Biosyntheseweg muß noch durch enzymatische Untersuchungen der einzelnen Schritte bestätigt werden.

Eingegangen am 13. Juni 1980 [Z 585]

- [1] M. Gorman, D. H. Lively, D. Gottlieb, P. D. Shaw: Antibiotics II. Springer, Berlin 1967.
- [2] O. Salcher, F. Lingens, P. Fischer, Tetrahedron Lett. 1978, 3097.
- [3] K.-H. van Pée, O. Salcher, F. Lingens, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [4] O. Salcher, F. Lingens, Tetrahedron Lett. 1978, 3101.
- [5] E. Stahl, H. Kaldewey, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 323, 182 (1961).
- [6] Kapillarsäule SE 30,25 m; 80 eV; 220°C , $m/e = 192/194$ (100%/33%, M^+), 164/166 (66/22, $M - \text{HCNH}$), 156 (17, $M - \text{Cl}$), 129 (11, $M - \text{Cl} - \text{HCNH}$), 128 (16, $M - \text{HCNH} - \text{HCl}$), 102 (9, $M - \text{Cl} - \text{HCNH} - \text{HCN}$), 101 (8, $M - \text{HCNH} - \text{HCl} - \text{HCN}$).

Aufbau cyclischer Verbindungen aus Triphenyl(phenyliminovinyliden)phosphoran und Carbonsäuren

Von Hans Jürgen Bestmann, Gerold Schade und Günther Schmid^[*]

Professor Karl Dimroth zum 70. Geburtstag gewidmet

Triphenyl(phenyliminovinyliden)phosphoran (1)^[1] addiert Carbonsäuren (2) primär zu den nicht isolierbaren Phosphoranen (3), die sich durch $O \rightarrow N$ -Acylwanderung in (4) umwandeln. Beim Erwärmen auf 60°C lagern sich die Verbindungen (4) durch intramolekulare C-Acylierung in Acyl-(N-phenylcarbamoyl)-ylide (5)^[2] um.

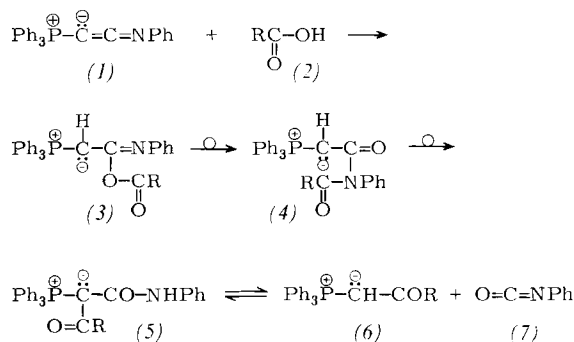


Tabelle 1. Phosphorane (4), (5) und (6) aus dem Ylid (1) und Carbonsäuren (2) (Ausbeuten nicht optimiert).

	R	(4)		(5)		(6)	
		Fp (Zers.) [°C]	Ausb. [%]	Fp (Zers.) [°C]	Ausb. [%] [a]	Fp [°C]	Ausb. [%]
a	CH_3	123	72	178	72	202	62
b	C_3H_7	131	71	162	71	162	54
c	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}$	116	51	192	51	148	59
d	Ph	[b]		182	74	181	69

[a] Bezogen auf (2). [b] Läßt sich nicht rein isolieren.

Erhitzt man (5) in siedendem Toluol, so spaltet es in einer Gleichgewichtsreaktion Phenylisocyanat (7) ab; daneben entsteht das Acyl-ylid (6). Durch Zugabe eines Alkohols läßt sich (7) aus dem Gleichgewicht entfernen, so daß die Reaktionsfolge (1) + (2) \rightarrow (6) eine allgemeine präparative Methode ist, um aus freien – nicht aktivierten – Carbonsäuren (2) Acyl-ylide (6) zu synthetisieren^[3]. Tabelle 1 zeigt Beispiele.

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dipl.-Chem. G. Schade, Dr. G. Schmid
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen