

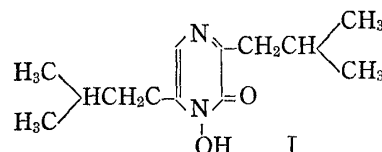
{Chem. Pharm. Bull.}
16(6)1160-1161(1968)}

UDC 615.33.011 : 547.861.6.07

Synthese der Neospergillussäure

Aus *Aspergillus sclerotiorum* isolierten Micetich und MacDonald¹⁾ das Antibioticum Neospergillussäure und schlugen dafür die Struktur I vor. Masaki, Chigira und M. Ohta²⁾ erhielten I durch eine mehrstufige Synthese mit einem Ringschluß in der letzten Stufe.

In Fortsetzung der Arbeiten über Pyrazin-N-oxyde und der Synthese von Pulcherrimin bzw. Pulcherriminsäure³⁾ im hiesigen Laboratorium wurde nun die Säure I aus DL-Leucinanhidrid (II) auf kürzerem Wege und mit besserer Ausbeute hergestellt.



Erhitzte man II mit Phosphoroxychlorid, so erhielt man 2-Hydroxy-3,6-diisobutylpyrazin (Flavacol) (III) in einer Ausbeute von 28% und ein farbloses Öl von Kp 108—110° (2 mmHg), das, wie die gaschromatographische Untersuchung zeigte, aus zwei Komponenten bestand. Sie konnten jedoch präparativ nicht voneinander getrennt werden. Daher wurde das Öl mit 90%igem wässrigen Wasserstoffperoxyd und Maleinsäureanhydrid nach White und Emmons⁴⁾ in Methylenchlorid bei Raumtemperatur behandelt und nach Säulenchromatographie an Florisil 2,5-Dichlor-3,6-diisobutylpyrazin (V) (Kp 112—113° (3 mmHg)), C₁₂H₁₈N₂Cl₂—Ber.: C, 55.18; H, 6.95; N, 10.73. Gef.: C, 55.60; H, 6.79; N, 10.77) und 2-Chlor-3,6-diisobutylpyrazin-4-oxyd (VI) (Schmp. 56.5—57°, C₁₂H₁₉ON₂Cl—Ber.: C, 59.37; H, 7.89; N, 11.54. Gef.: C, 59.49; H, 7.88; N, 11.58) mit einer Ausbeute von 23% bzw. 15%, bezogen auf eingesetztes II, erhalten. Dieser Versuch zeigte, daß das vorstehende ölige Produkt aus 2-Chlor-3,6-diisobutylpyrazin (IV) und V bestand. IV (Kp 104—105° (2 mmHg)) konnte man noch aus III durch Erhitzen mit einer Mischung von Phosphoroxychlorid und Phosphor-pentachlorid mit fast quantitativer Ausbeute gewinnen. Kochen der Lösung von IV mit drei Äquivalenten 90%igem wässrigen Wasserstoffperoxyd und Maleinsäureanhydrid unter Rückfluß führte zu VI und 2-Chlor-3,6-diisobutylpyrazin-1,4-dioxyd (VII) (Schmp. 134—136° C₁₂H₁₉O₂N₂Cl—Ber.: C, 55.70; H, 7.40; N, 10.83. Gef.: C, 55.66; H, 7.48; N, 10.80) mit Ausbeuten 53% und 42%. Unterwarf man VI der gleichen Reaktion, so entstand ebenfalls VII, das nun durch einstündiges Kochen mit 10%iger äthanolischer KOH in 2-Hydroxy-3,6-diisobutylpyrazin-1,4-dioxyd (VIII) (Schmp. 195—195.5°, C₁₂H₂₀O₃N₂—Ber.: C, 59.98; H, 8.39; N, 11.66. Gef.: C, 59.31; H, 8.32; N, 11.61) bzw. sein Tautomeres (IX) mit quantitativer Ausbeute überführt wurde. Die Umsetzung des letzteres mit Diazomethan ergab 1-Methoxy-3,6-diisobutyl-1,2-dihydropyrazin-4-oxyd (X) (Schmp. 128—129.5°, C₁₃H₂₂O₃N₂—Ber.: C, 61.39; H, 8.72; N, 11.02. Gef.: C, 61.28; H, 8.46; N, 11.06). Daß das Methylierungsprodukt kein 2-Methoxy-3,6-diisobutylpyrazin-1,4-dioxyd (XI) ist, ergibt sich aus den IR-(ν_{C=O} 1665 cm⁻¹ in CHCl₃) und NMR-(N-CH₃ bei 5.86 τ (60 MHz) als Singulett in CDCl₃) Spektren der Verbindung. Durch Kochen von X mit Phosphortrichlorid in Essigsäureäthylester erhielt man nach Säulenchromatographie an Florisil ein farbloses Öl. Obwohl dieses Öl bei der dünnschichtchromatographischen Prüfung außer dem Hauptfleck noch einen schwachen Fleck zeigte, ist sein UV-Spektrum dem der Neospergillussäure sehr ähnlich. Daher ist die Hauptkomponente sehr wahrscheinlich das 1-Methoxy-2-oxo-3,6-diisobutyl-1,2-dihydropyrazin (XII). So wurde das Öl ohne weitere Reinigung einer Desmethylierungsreaktion unterworfen. Durch einstündiges Erhitzen des letzteres mit einer Mischung von 57%

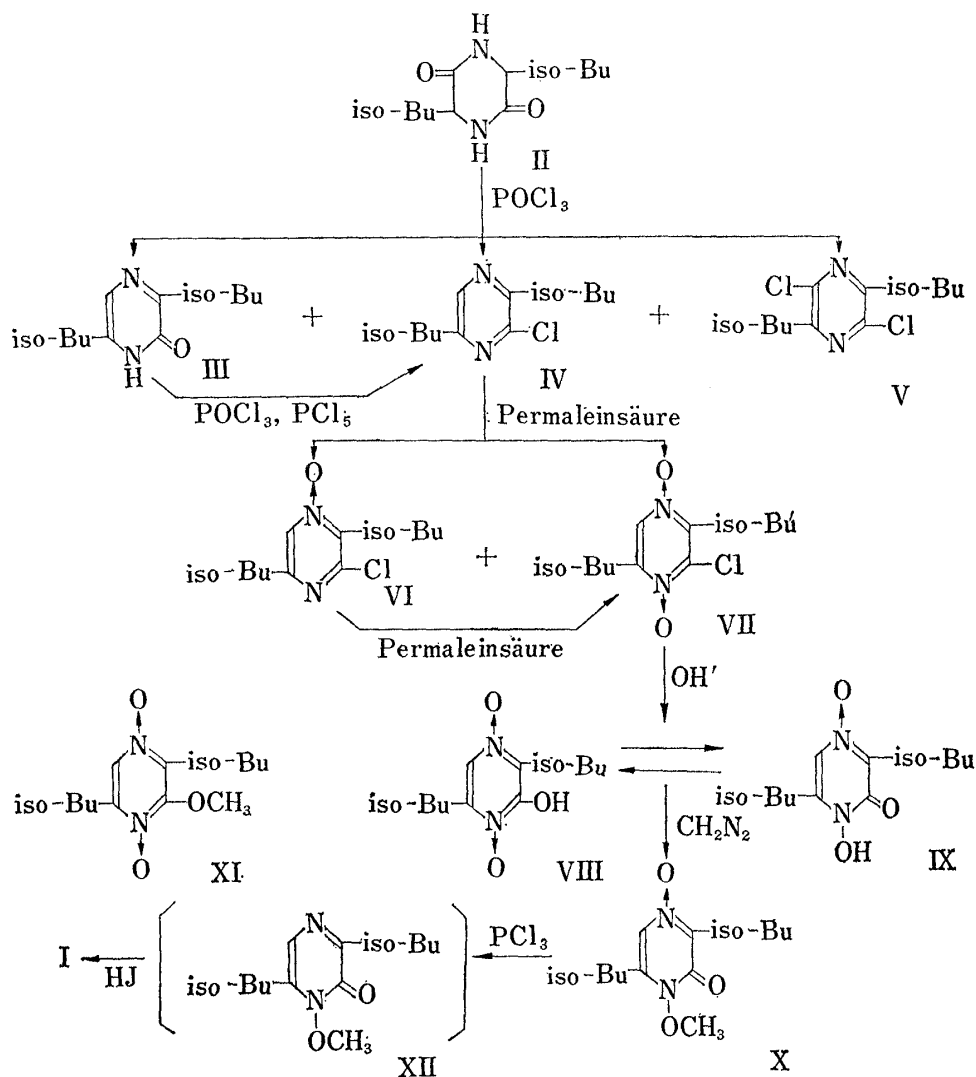
1) R.G. Micetich und J.C. MacDonald, *J. Chem. Soc.*, 1964, 1507; J.C. MacDonald, R.G. Micetich und R.H. Haskins, *Can. J. Microbiol.*, 10, 90 (1964).

2) M. Masaki, Y. Chigira, und M. Ohta, *J. Org. Chem.*, 31, 4143 (1966).

3) A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 12, 125 (1964).

4) R.W. White und W.D. Emmons, *Tetrahedron*, 17, 31 (1962).

iger Jodwasserstoffsäure und Äthanol im Verhältnis 1:1 im Bombenrohr bei 115° und nachfolgendes Sublimieren bei 120° und 1 Torr erhielt man blaßgelbe Kristalle mit 31% Ausbeute, bezogen auf eingesetztes X, die aus Methanol/Wasser zu blaßgelben Prismen mit Schmp. 122—124° (Lit.¹⁾ Schmp. 125—126°) umkristallisiert wurden. Der Vergleich der IR- und NMR-Spektren des Produktes sichert die Identität mit denen der Natürlichen Herkunft.



Anerkennung Herrn Prof. Eiji Ochiai sei für die Förderung dieser Arbeit herzlich gedankt. Den Herren Prof. M. Ohta und Dr. M. Masaki bin ich für die Überlassung des IR-Spektrums der Neoaspergillusäure zu grossem Dank verpflichtet.

*Institut für physikalische
und chemische Forschungen
Yamato-machi, Kitaadachi-gun, Saitamaken*

AKIHIRO OHTA

Eingegangen am 11. April 1968