

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Courtot, Ann. Chim. [10] 14, 5 (1930).
 [2] G. Rieveschl Jr. & F. E. Ray, Chem. Reviews 23, 287 (1937).
 [3] H. Moskowitz & M. Miocque, Ann. Chim. 3, 27 (1968).
 [4] O. Diels, E. Schill & S. Tolson, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 3284 (1902); A. Eckert & E. Lang-ecker, J. prakt. Chem. [2] 118, 263 (1928); E. Sawicki, B. Chastain & H. Bryant, J. org. Chem-istry 21, 754 (1956).
 [5] Hsi'Lung Pan & T. Lloyd Fletcher, J. med. Chemistry 7, 31 (1964); F. Bell & J. A. Gibson, J. chem. Soc. 1955, 3560.
 [6] F. E. Ray & C. F. Hull, J. org. Chemistry 14, 396 (1949).
 [7] C. Ruiz, Chem. Abstr. 23, 4691, 5179 (1929).
 [8] W. Schidlo & A. Sieglitz, Chem. Ber. 96, 2595 (1963); A. E. Kretov & V. V. Litvinov, Ž. obšč. Chim. 31, 2585 (1961).
 [9] S. K. Sengupta, Indian J. Chemistry 4, 235 (1966).
 [10] G. K. Hughes, F. Lions & L. E. A. Wright, J. and Proc. Roy. Soc. 71, 449 (1938).

**122. Synthese von Diazoketonen aus Acylaminosäuren
 unter Verwendung von gemischten Anhydriden bzw. N, N' -
 -Dicyclohexyl-carbodiimid**

von **Botond Penke, József Czombos, Lajos Balásperi,
 Jolán Petres und Kálmán Kovács**

Organisch-Chemisches Institut der Attila-József-Universität, Szeged, Ungarn

Herrn Professor V. Bruckner (Budapest) zum siebzigsten Geburtstag gewidmet

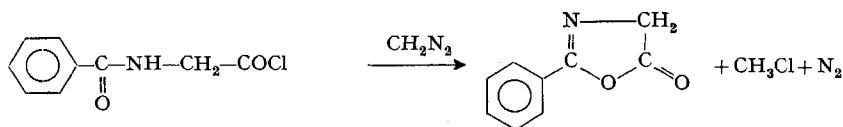
(20. III. 70)

Zusammenfassung. Aus Benzyloxycarbonyl- und *t*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren werden über gemischte Anhydride oder mittels N, N'-Dicyclohexyl-carbodiimid durch Reaktion mit Diazomethan Diazoketone hergestellt, wobei die in der Literatur [6] [7] erwähnte Oxazolombildung nicht beobachtet wird. Durch Wolff'sche Umlagerung der Diazoketone lassen sich optisch aktive Peptide mit β -Aminosäureresten leicht herstellen.

Die Diazoketone sind vor allem präparativ wichtig. Diese Zwischenprodukte der zur Herstellung homologer Carbonsäuren geeigneten *Arndt-Eistert*'schen Synthese [1] sind mittels Wolff'scher Umlagerung ausser zur Synthese derartiger Carbonsäuren auch noch zur Herstellung von Carbonsäureestern und Carbonsäureamiden brauchbar [2]. Ihre vielseitige Reaktionsbereitschaft und Anwendbarkeit ist neustens von *Weygand & Bestmann* zusammengefasst worden [3]. Unter den Diazoketo-aminosäuren befinden sich auch biologisch aktive Verbindungen [4].

Da die Wolff'sche Umlagerung der optisch aktiven Diazoketone ohne Racemisierung verläuft [5], besteht die Möglichkeit, ausgehend von optisch aktiven α -Aminosäuren, β -Aminosäuren gleicher Konfiguration herzustellen. *Balenović* und Mitarbeiter haben aus Phtalyl-aminosäure-chloriden mit Diazomethan eine Reihe von Phtalimido- α -Diazoketonen und durch Wolff'sche Umlagerung derselben optisch aktive β -Aminosäuren synthetisiert [6]. *Balenović* und Mitarbeiter haben vor allem Phtalyl-aminosäuren angewandt, weil so keine Möglichkeit zur Oxazolombildung besteht. Nach ihrer Vorstellung, die sich auf die Versuche von *Karrer & Bussmann* [7] stützt, werden die

Acylaminosäurechloride $R\text{-CO-NH-CH(R)-COOH}$ bei der Reaktion mit Diazomethan nicht in Diazoketone, sondern in substituierte Oxazolonderivate umgewandelt. So entsteht aus Hippursäurechlorid 2-Phenylloxazon:



Im Falle von Phtalylaminosäuren kann keine Enolisation erfolgen, weil der Aminosäure-Stickstoff darin tertiär geworden ist, so dass kein Oxazolnring gebildet werden kann. Als Schutzgruppe bei der Synthese von homologen α - bzw. β -Aminodicarbonsäuren hat *Weygand* den Trifluoracetylrest [8] und *Rudinger* die Toluolsulfonyl-Gruppe [9] benutzt, doch drohte in diesen Fällen infolge der Anwendung von ω -Aminocarbonsäurechloriden nicht die Gefahr einer Oxazolnringbildung.

Zu der von α -Aminosäuren ausgehenden Diazoketonsynthese sind – unseren Befunden gemäss – Benzyloxycarbonyl- und *t*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren gleichermaßen verwendbar. Die Elektronenaffinität der Carbonylgruppe der Schutzgruppen vom Typ des Urethans ist wegen des benachbarten Sauerstoffes geringer als die anderer Acylgruppen, deshalb kommt es nicht zur Enolisation und zur Bildung eines Oxazolnringes. Im Falle von Hydroxyaminosäuren (Serin, Threonin) sind die Diazoketone wegen der Bildung mehrerer Nebenprodukte jedoch schwer zu isolieren.

Anstatt der Acylaminosäurechloride ist es zweckmässiger, andere in der Peptidchemie verbreitete Acylaminsäurederivate mit aktivierter Carboxylgruppe zu benutzen. Nach unseren Versuchen reagieren die mit Chlorkohlensäure-isobutylester oder mit Chlorkohlensäure-äthylester gebildeten gemischten Anhydride der Acylaminosäuren ebenso zufriedenstellend mit Diazomethan wie die entsprechenden Säurechloride. Dies steht in gutem Einklang mit den Ergebnissen von *Tarbell* [10]. Wird die Carboxylgruppe mittels *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) aktiviert, verläuft die Reaktion etwas langsamer und wegen des dabei entstehenden *N,N'*-Dicyclohexylharnstoffs ist das Diazoketon schwerer zu gewinnen. Die aktivierten Ester von Acylaminosäuren (z. B. *p*-Nitrophenylester, Pentachlorphenylester) reagieren nicht mit Diazomethan. Am vorteilhaftesten werden zur Synthese der Diazoketone die gemischten Anhydride der leicht zugänglichen Benzyloxycarbonyl- oder der *t*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren verwendet, wenn auch manchmal die Ausbeuten niedrig sind.

Nicht nur Acylaminosäuren, sondern auch Dipeptide sind zur Diazoketonsynthese geeignet. So haben wir aus Benzyloxycarbonylleucyl-glycin mit Hilfe von Chlorkohlensäure-äthylester mit guter Ausbeute das Benzyloxycarbonylleucyl-glycyl-diazomethan herstellen können.

Die aus den Acylaminosäuren synthetisierten Diazoketone sind in der Regel gelblich-grüne, kristalline Verbindungen (die Prolinderivate konnten wir nicht kristallin erhalten). Ihre Reinheit wird ausser durch die Elementaranalyse auch mittels IR.-Spektroskopie erwiesen: Sämtliche synthetisierten Diazoketone zeigen ein scharfes Absorptionsmaximum bei 2100 cm^{-1} .

Wolff'sche Umlagerung eines aus einer Acylaminosäure hergestellten Diazoketons in Gegenwart von α -Aminosäureester liefert ein Dipeptid mit einem β -Amino-

Daten von Diazoketonen

Verbindung	Lösungs- mittel	Aus- beute %	Smp. °C	Umkristallisiert aus	Summenformel und Mol.-Gewicht	Analysendaten		H %	
						C %	Gef.	Ber.	Gef.
Pht-Glycyl-diazomethan	THF	50	168	EtOAc/P.-Äther	C ₁₁ H ₇ O ₃ N ₃ (229,14)	57,68	57,61	3,06	3,37
Pht-β-Alanyl-diazomethan	THF	30	122	EtOAc/P.-Äther	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ N ₃ (244,26)	59,07	59,47	4,09	4,03
Pht-Leucyl-diazomethan	Äther	52	81	EtOAc/P.-Äther	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃ (285,25)	63,14	62,54	5,30	5,20
Pht-Phenylalanyl-diazomethan	Äther	35	117	Äther/P.-Äther	C ₁₈ H ₁₃ O ₃ N ₃ (312,32)	67,80	67,41	4,75	4,52
Z-Alanyl-diazomethan	THF	33	Öl	-	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ (247,23)	58,30	57,80	5,26	5,30
Z-Phenylalanyl-diazomethan	Äther	35	84-85	Äther/P.-Äther	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N ₃ (323,18)	66,83	67,30	5,30	5,34
Z-Prolyl-diazomethan	Äther	54	Öl	-	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₃ (273,29)	61,30	60,82	5,52	5,75
Z-Tryptophyl-diazomethan	THF	65	Öl	-	C ₂₀ H ₁₈ O ₃ N ₃ (362,40)	66,28	65,94	5,00	5,36
Z-Leucyl-diazomethan	Äther	70	Öl	-	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₃ (289,20)	62,30	61,84	6,61	6,59
Z-Threonyl-diazomethan	Essigester	38	96-97	EtOAc/P.-Äther	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N ₃ (277,28)	57,08	56,68	5,50	5,45
Z-Isoleucyl-diazomethan	Äther	66	48-50	EtOAc/P.-Äther	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₃ (289,22)	62,30	62,30	6,61	6,81
Z-Valyl-diazomethan	Essigester	58	29-30	EtOAc/P.-Äther	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N ₃ (275,31)	61,08	61,08	6,22	6,68
BOC-Phenylalanyl-diazomethan	Äther	40	69-70	EtOAc/P.-Äther	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₃ (289,34)	62,28	62,07	6,60	6,20
BOC-Prolyl-diazomethan	Äther	65	Öl	-	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₃ (239,28)	55,20	54,99	7,10	7,42

säurerest [11]. So haben wir z. B. aus α -Phtalimido- α -diaz-aceton mit Glycinbenzylester den Phtalyl- β -alanyl-glycin-benzylester synthetisiert.

Die Herstellung weiterer Diazoketone aus anderen Benzyloxycarbonyl- und *t*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren bzw. die Synthese von β -Aminosäuren und Diazo- β -aminosäuren ist im Gange.

Experimentelles. – 1. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Diazoketonen aus Acylaminosäuren über gemischte Anhydride.* Eine Lösung von 10 mMol Acylaminosäure in 20 ml Lösungsmittel (Äther, Tetrahydrofuran, Essigester) wird bei -5° unter Rühren mit 10 mMol Triäthylamin und dann mit 10 mMol Chlorkohlensäure-äthylester oder Chlorkohlensäure-isobutylester versetzt. Das sich kristallin ausscheidende Triäthylammoniumchlorid wird nach 5 Min. abfiltriert, dann wird die Lösung des gemischten Anhydrids bei 0° mit 15 mMol ätherischem Diazomethan versetzt, 2–3 Std. bei 0° gerührt und eine Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel wird die diazoketonhaltige Lösung abgedampft, der ölige Rückstand in 30–40 ml Äther gelöst, mit Wasser, dann mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und getrocknet (falls das Diazoketon von vornherein in ätherischer oder Essigester-Lösung hergestellt wird, erübrigt sich das Abdampfen). Nach Eindampfen der ätherischen Lösung auf die Hälfte und Zugabe von Petroläther kristallisiert das Diazoketon im allgemeinen beim Stehen im Kühlschrank allmählich aus. (Physikalische Konstanten, analytische Daten usw. s. Tabelle).

2. *α -Phtalimido- α -diaz-aceton (Phtalylglycyl-diazomethan).* Eine auf 0° gekühlte Lösung von 10 mMol Phtalylglycin in 15 ml Tetrahydrofuran wird mit 10 mMol DCC (in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst) versetzt. Nach 15–20 Min. Rühren wird zum Gemisch eine ätherische Lösung von 15 mMol Diazomethan getropft. Dann wird 2–3 Std. bei 0° gerührt, über Nacht im Kühlschrank gehalten und die nach Abfiltrieren des Dicyclohexylharnstoffs erhaltene Lösung eingedampft. Der Rückstand (ein gelbliches Öl) wird in Äther gelöst. Beim Stehen bei -20° scheidet sich noch etwas Dicyclohexylharnstoff aus; nun wird filtriert und die Lösung abgedampft. Das kristallin zurückbleibende Diazoketon wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 167° , Ausbeute 30%.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ (229,14) Ber. C 57,68 H 3,06% Gef. C 57,07 H 4,06%

3. *L-1-Diazo-3-phtalimido-4-phenyl-butanon-(2) (N-Phtalylphenylalanyl-diazomethan)* wird analog wie Phtalylglycyl-diazomethan hergestellt. Smp. 111° . Ausbeute 40%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (319,32) Ber. C 67,82 H 4,75% Gef. C 67,38 H 4,74%

4. *Benzyloxycarbonylleucyl-glycyl-diazomethan.* Eine Lösung von 240 mg (0,75 mMol) Benzyloxycarbonylleucyl-glycin in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst wird bei 0° unter Rühren mit 0,75 mMol Triäthylamin und dann mit 0,75 mMol Chlorkohlensäure-äthylester versetzt. Das Gemisch, nach der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet, ergibt in 65-proz. Ausbeute die im Titel genannte Verbindung als gelbes Öl, das nicht kristallisiert.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (344,40) Ber. C 58,92 H 6,10% Gef. C 59,00 H 6,40%

5. *N-Phtalyl- β -alanyl-glycinbenzylester.* – 5.1. *Mit der klassischen Methode:* Eine Lösung von 5 ml N-Phtalyl- β -alanin und 5,5 mMol Glycin-benzylester in 15 ml Tetrahydrofuran wird bei 0° mit 5,5 mMol DCC versetzt und 3 Std. bei 0° sowie eine Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abfiltrieren des Harnstoffs wird im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen, die Lösung mit 1N Salzsäure, Wasser, 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen bleibt das Dipeptid kristallin zurück und wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 147 – 148° , Ausbeute 75%.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ (367,30) Ber. C 65,56 H 4,95% Gef. C 65,19 H 5,10%

5.2. *Mittels Wolff'scher Umlagerung.* Eine Lösung von 5 mMol α -Phtalimido- α -diaz-aceton (Phtalylglycyl-diazoketon) und 6 mMol Glycinbenzylester in 10 ml Dioxan wird bei 60° unter Rühren mit 20–30 mg Silberoxid versetzt. Nach Aufhören der Stickstoffentwicklung (15–20 Min.) wird das Gemisch abgekühlt und das Silberoxid abfiltriert und mit wenig Essigester gewaschen. Das nach Abdampfen der Lösungsmittel verbleibende gelbe Öl wird in 50 ml Äthylacetat gelöst. Nach Waschen mit 1N Salzsäure und Wasser wird die Lösung getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Äthylacetat-Petroläther umkristallisiert. Smp. 146 – 148° , Ausbeute 35%.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ (367,30) Ber. C 65,56 H 4,95% Gef. C 65,23 H 5,02%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *F. Arndt, B. Eistert & W. Partale*, Ber. deutsch. chem. Ges. *60*, 1364 (1927); *F. Arndt, B. Eistert & J. Amende*, *ibid.* *61*, 1949 (1928).
- [2] *W. E. Bachmann & W. S. Struwe*, «Organic Reactions», Vol. I, p. 38, J. Wiley and Sons, New York 1961.
- [3] *F. Weygand & H. J. Bestmann*, «Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie», Bd. III, S. 250, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1961.
- [4] *H. W. Dion et al.*, J. Amer. chem. Soc. *78*, 3075 (1956).
- [5] *J. F. Lane & E. S. Wallis*, J. org. Chemistry *6*, 443 (1941).
- [6] *K. Balenović*, Experientia *3*, 369 (1947); *K. Balenović et al.*, J. org. Chemistry *16*, 1308 (1951); J. chem. Soc. *1952*, 3316; Arhiv za Kemiju *23*, 1 (1951); Helv. *34*, 744 (1951); J. chem. Soc. *1954*, 2976; Rec. Trav. chim. Pays-Bas *75*, 1252 (1956); Croat. chem. Acta *28*, 303 (1956); *29*, 153 (1957).
- [7] *P. Karrer & G. Bussmann*, Helv. *24*, 645 (1941).
- [8] *F. Weygand, H. J. Bestmann & E. Klieger*, Chem. Ber. *91*, 1037 (1958).
- [9] *J. Rudinger & H. Farkašová*, Coll. czech. chem. Commun. *28*, 2941 (1963).
- [10] *D. S. Tarbell & J. A. Price*, J. org. Chemistry *22*, 245 (1957).
- [11] *D. Fleš & M. Markovac-Prpić*, Croat. chem. Acta *28*, 73 (1956); *29*, 79 (1957); *W. Jugelt & P. Falck*, J. prakt. Chem. *38*, 88 (1968).

123. Isolierung und Strukturaufklärung von Chaetocin

von D. Hauser, H. P. Weber und H. P. Sigg

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

(5. V. 70)

Summary. The structure and absolute configuration of Chaetocin, a metabolite of the fungus *Chaetomium minutum* with antibacterial and cytostatic activity has been elucidated by chemical and X-ray methods.

1. Isolierung und Struktur. – Im Verlaufe unserer Arbeiten mit biologisch aktiven Pilzmetaboliten haben wir aus Fermentationen von *Chaetomium minutum* ein antibakteriell und cytostatisch wirksames Stoffwechselprodukt, das wir Chaetocin nennen, isoliert¹⁾.

Chaetocin lässt sich mit Essigester aus dem Kulturfiltrat extrahieren, fällt aber beim Einengen der organischen Phase zum grössten Teil aus, da es in allen üblichen Lösungsmitteln ebenso wie in Wasser sehr schlecht löslich ist. Durch Umkristallisation aus Pyridin-Methanol erhält man farblose Nadeln mit einem Zersetzungspunkt von 240° und der Bruttoformel $(C_{15}H_{14}N_3O_3S_2)_n$.

Herkunft, biologische Aktivität und Summenformel liessen Ähnlichkeit mit Chaetomin vermuten, das vor längerer Zeit von *Waksman* und Mitarbeitern aus *Chaetomium cochliodes* isoliert [1] und von *Geiger* [2] näher untersucht worden war²⁾. Eine Identität der beiden Produkte konnte auf Grund von *Geiger's* [2] Angaben aber ausgeschlossen werden. Immerhin durften wir als Arbeitshypothese für die Struktur-

¹⁾ Die Bereitstellung grösserer Mengen Chaetocin verdanken wir Herrn Dr. *E. Hürri*, sowie den Herren *P. Furger* und *H. Hofmann*.

²⁾ Die Bezeichnung wurde dabei auf Chetomin geändert [2].