

ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem Kulturfiltrat von *Fusarium culmorum* (W. G. SM.) SACC. wurde ein hoch wirksames Welketoxin, das *Culmomarasmin* isoliert, das seinem chemischen Verhalten nach zu den Polypeptiden gehört.

Organisch-chemisches Laboratorium und
Institut für spezielle Botanik der
Eidg. Technischen Hochschule Zürich;
Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG, Basel

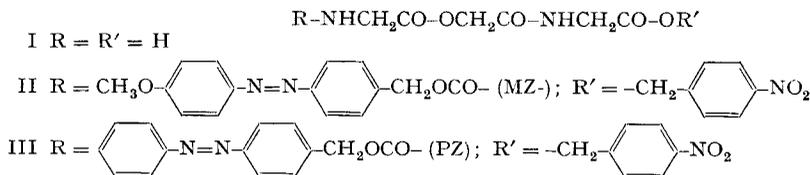
258. Synthese geschützter Depsipeptide

von R. Schwyzer und J. P. Carrión

(6. X. 60)

Die Synthese offenkettiger und cyclischer Depsipeptide¹⁾ gewinnt mit fortschreitender Erkenntnis der Peptolidstruktur²⁾ verschiedener Naturstoffe (Enniatine, Valinomycin, Amidomycin usw.³⁾) immer mehr an Bedeutung. Unser spezielles Interesse an solchen Verbindungen stammt z. T. auch her von theoretischen Überlegungen betreffend Verdoppelungserscheinungen⁴⁾ bei der Synthese cyclischer Peptide.

Angesichts verschiedener vorläufiger Publikationen (leider ohne experimentelle Einzelheiten)¹⁾⁵⁾ möchten wir in aller Kürze über einen Teil unserer Versuche, geschützte, für weitere Synthesen geeignete Derivate des Glycyl-glykoly-glycins (I) herzustellen, berichten.



Carbobenzoxy-glycyl-glycin-p-nitrobenzylester (IV) wurde aus Carbobenzoxy-glycyl-glycin⁶⁾ und p-Nitrobenzylchlorid hergestellt⁷⁾. Die Abspaltung der Carbo-

¹⁾ M. M. SCHEMJAKIN, Angew. Chem. 72, 342 (1960).

²⁾ D. W. RUSSEL & M. E. BROWN, Biochim. biophysica Acta 33, 382 (1960).

³⁾ Vgl. R. SCHWYZER, Chimia 12, 53 (1958), wo Literatur zusammengestellt ist.

⁴⁾ R. SCHWYZER, CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and peptides with Anti-metabolic Activity, London 1958, S. 171; R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. 41, 2186, 2190 (1958). R. SCHWYZER & B. RORUP, Helv. 41, 2199 (1958).

⁵⁾ H. GIBIAN & K. LÜBKE, Angew. Chem. 72, 523 (1960).

⁶⁾ M. BERGMANN & L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 1192 (1932); hergestellt aus Carbobenzoxyglycin-cyanmethylester [R. SCHWYZER, M. FEURER, B. ISELIN & H. KÄGI, Helv. 38, 80 (1955)] über Carbobenzoxy-glycyl-glycin-äthylester [S. GOLDSCHMIDT & M. WICK, Liebigs Ann. Chem. 575, 227 (1952)].

⁷⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, Helv. 38, 69 (1955).

benzoxygruppe aus IV gelang mit HBr in Eisessig⁸⁾ sehr gut, wobei sich die p-Nitrobenzylgruppe wegen ihrer Stabilität gegenüber diesem Reagens wieder besonders bewährte⁹⁾. Das so erhaltene kristallisierte Hydrobromid des Glycyl-glycin-p-nitrobenzylesters (V) wurde nach der allgemeinen Vorschrift von CURTIUS¹⁰⁾ in den Diazoacetyl-glycin-p-nitrobenzylester (VI) übergeführt. Diese Verbindung ist gelb und ausserordentlich schön kristallisiert (im Dunkeln konnten die Kristalle seit fast einem Jahre bei Zimmertemperatur ohne besondere Zersetzung aufbewahrt werden); UV.-Spektrum siehe Fig. 1.

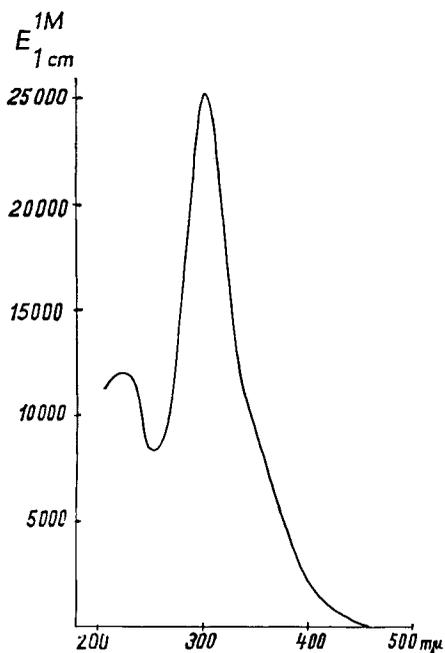


Fig. 1. UV.-Spektrum von Diazoacetyl-glycin-p-nitrobenzylester (VI).
Lösungsmittel: Alkohol.

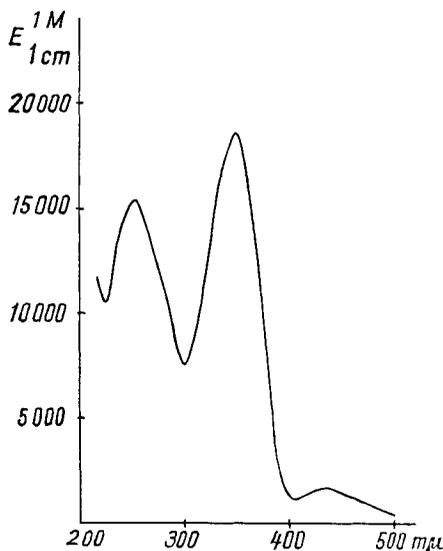


Fig. 2. UV.-Spektrum von p-(p-Methoxyphenylazo)-benzyloxy-carbonyl-glycyl-glykolyl-glycin-p-nitrobenzylester (II).
Lösungsmittel: Alkohol.

Der Umsatz mit p-(p-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl-glycin (MZ-Gly-OH)¹¹⁾ zu II und mit p-Phenylazolbenzyloxycarbonyl-glycin (PZ-Gly-OH)¹¹⁾ zu III gelang ohne Schwierigkeiten in Dioxan. Das UV.-Spektrum von II weist die charakteristischen Absorptionsbanden der MZ-Verbindungen auf (Fig. 2)¹¹⁾.

⁸⁾ D. BEN-ISHAÏ & A. BERGER, J. org. Chemistry 17, 1534 (1952); R. SCHWYZER, Helv. 37, 647 (1954).

⁹⁾ R. SCHWYZER & P. SIEBER, Helv. 52, 972 (1959); H. SCHWARZ & K. ARAKAWA, J. Amer. chem. Soc. 81, 5691 (1959).

¹⁰⁾ TH. CURTIUS & N. SCHWAN, J. prakt. Chem. [2] 51, 353 (1895); TH. CURTIUS & A. DARAPSKY, Ber. deutsch. chem. Ges. 39, 1373 (1906); G. S. SKINNER, J. Amer. chem. Soc. 46, 731 (1924).

¹¹⁾ R. SCHWYZER, P. SIEBER & K. ZATSKÓ, Helv. 51, 491 (1958).

Menge Tetrachlorkohlenstoff-Chloroform gewaschen. Verdampfen i. V.; umkristallisieren aus Methanol-Äther. Völlig wasserlöslich. Ausbeute 3,57 g (82%), Smp. 205–206°. Trocknen 4 Std. bei 90° und 0,01 Torr.

$C_{11}H_{14}O_5N_3Br$ (348,17) Ber. C 37,95 H 4,05 N 12,07% Gef. C 38,15 H 3,99 N 11,87%

Diazoacetyl-glycin-p-nitrobenzylester (VI): 3 g Hydrobromid V wurden in 12 ml 2M Natriumacetatlösung gelöst und unter Eiskühlung zunächst mit einer Lösung von 1,5 g Natriumnitrit in 3 ml Wasser vermischt und darauf mit 0,6 ml Eisessig versetzt. Das gelb werdende Reaktionsprodukt wurde über Nacht bei 0° stehengelassen. Die Flüssigkeit erstarrte zu einem Brei gelber Kristalle, der abgesaugt und mit wenig Eiswasser, verdünnter kalter Sodalösung und wieder mit Eiswasser ausgewaschen wurde. Kristallisation aus heissem Alkohol: gelbe Blättchen; im Dunkeln aufbewahrt, monatelang beständig. Ausbeute 1,76 g (76,5%), Smp. 138–139°. Trocknen 6 Std. bei 60° und 0,01 Torr.

$C_{11}H_{10}O_5N_4$ (278,22) Ber. C 47,48 H 3,62 N 20,14% Gef. C 47,73 H 3,79 N 19,91%

p-(p-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl-glycyl-glykoly-glycin-p-nitrobenzylester (II): 1,715 g Ester VI und 2,1 g MZ-Glycin¹¹⁾¹²⁾ wurden getrennt in Dioxan gelöst, dann die beiden Lösungen vereinigt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hinterher wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand viermal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,73 g (47,4%); doppelter Smp. 120–122° und 159–161°. Trocknen 2 Std. bei 90° und 0,01 Torr.

$C_{28}H_{27}O_{10}N_5$ (593,54) Ber. C 56,66 H 4,59 N 11,80% Gef. C 56,82 H 4,71 N 11,99%

p-Phenylazo-benzyloxycarbonyl-glycyl-glykoly-glycin-p-nitrobenzylester (III): 3,876 g Ester VI und 4,5 g PZ-Glycin¹¹⁾¹²⁾ wurden getrennt in Dioxan gelöst, dann zusammengewaschen und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hinterher wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. V. verdampft und das Produkt viermal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 5,532 g (70,6%), sintert von 130° bis 147°, Smp. 150–151°. Trocknen 2 Std. bei 90° und 0,01 Torr.

$C_{27}H_{25}O_9N_5$ (563,51) Ber. C 57,54 H 4,47 N 12,43% Gef. C 57,48 H 4,56 N 12,63%

Die Analysen und IR.-Spektren wurden unter der Leitung von Herrn H. FROHOFER in den mikroanalytischen Laboratorien des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Zürich ausgeführt.

SUMMARY

The syntheses and properties of p-nitrobenzyl diazoacetyl-glycinate (VI), p-nitrobenzyl p-(p-methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl-glycyl-glycolyl-glycinate (II) and p-nitrobenzyl p-phenylazo-benzyloxycarbonyl-glycyl-glycolyl-glycinate are described. These compounds have been prepared as intermediates for the synthesis of other depsiptides.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich