

98. Welkstoffe und Antibiotika

38. Mitteilung [1]

Zur Synthese der Anhydro-lycomarasminsäure

von E. Hardegger, Ch. Rostetter, J. Seres und R. Andreatta
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(25. II. 69)

Zusammenfassung. Die Synthese von Anhydro-lycomarasminsäure (VII) führte zur endgültigen Bestätigung der früher für Lycomarasmin analytisch abgeleiteten Konstitution. Die Ermittlung der absoluten Konfiguration im Diaminopropionsäureteil am C-5 (vgl. Formel VII) des Lycomarasmins scheiterte an der Herstellung der bereits bekannten S-(–)-Piperaz-2-on-5-carbonsäure, bzw. ihres Antipoden, an deren Stelle das Diketopiperazon XVI, die Aminosäure XV und als Nebenprodukt der α,β -Diacetamido-acrylsäure-methylester (X, bzw. XII, bzw. XIII) erhalten wurden.

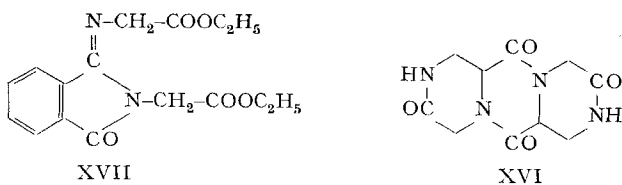
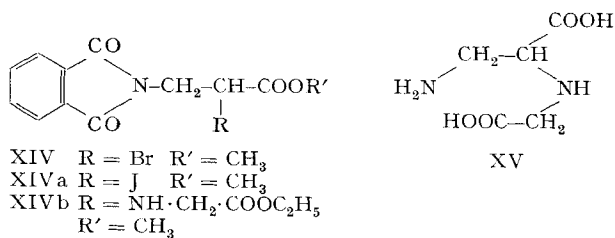
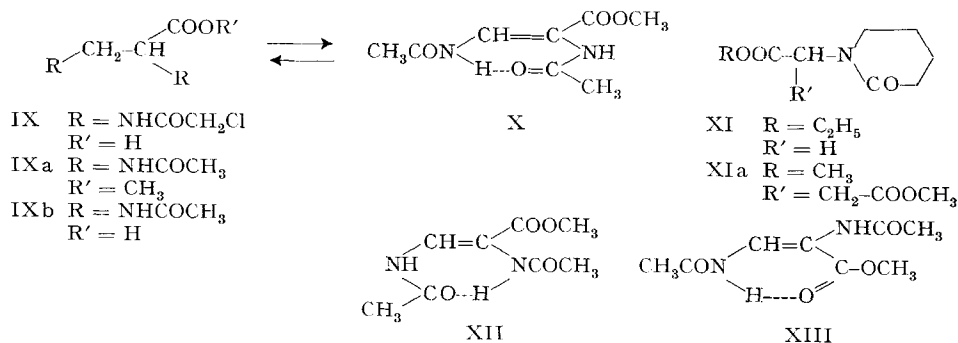
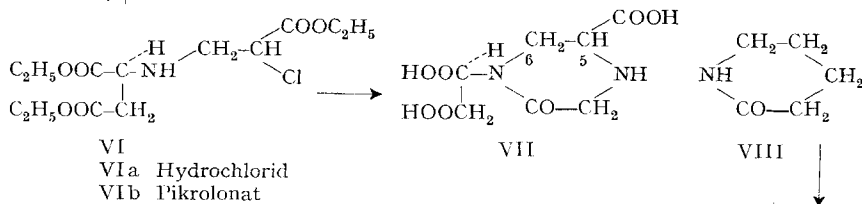
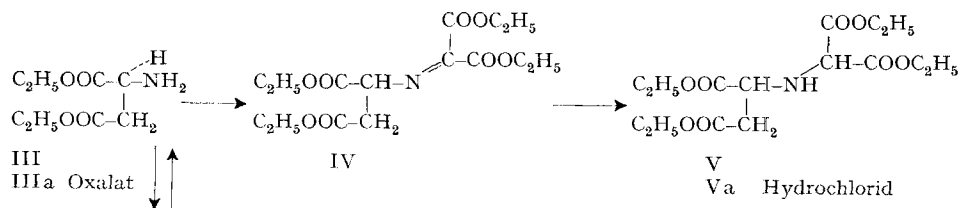
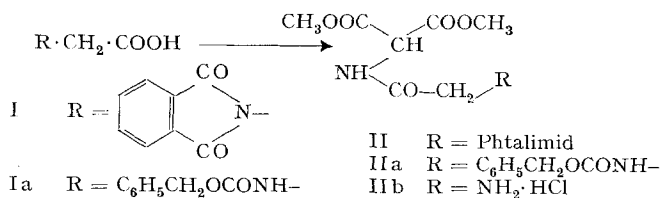
Wir berichten im folgenden¹⁾ über die Synthese der Anhydro-lycomarasminsäure (VII), sowie über synthetische Versuche, welche unter Verwendung sterisch definierter Ausgangsprodukte zur Bestimmung der absoluten Konfiguration am C-5 der Anhydro-lycomarasminsäure (VII) führen sollten. Da zur Zeit der Ausführung der Versuche noch unbekannt war, ob sich die Carboxylgruppe im Diaminopropionsäure-Teil der Anhydro-lycomarasminsäure (VII) am C-5 oder am C-6 befinde, wurden verschiedene Synthesen in Angriff genommen, die diese Varianten berücksichtigten.

Die Umsetzung von Phtalyl- bzw. Benzyloxycarbonyl-glycin (I, bzw. Ia) mit Aminomalonestern sollte über die Glycylaminomalonestern-Derivate II, IIa und IIb zu der am C-6 carboxylierten Verbindung führen. Den gleichen Zweck verfolgte die unter Racemisierung verlaufende Kondensation von L-Asparaginsäure-diäthylester (III) zur SCHIFF'schen Base IV und deren Hydrierung zum Malonestern-Derivat V.

Die Versuche wurden nach der Aufklärung der Konstitution der Anhydro-lycomarasminsäure (VII) [3], welche das in Frage stehende Carboxyl am C-5 trägt, eingestellt.

In der Synthese, welche zur 5-carboxylierten Verbindung, d.h. zu Anhydro-lycomarasminsäure (VII) führte und über die wir bereits kurz berichteten [2], wurde L-Asparaginsäure-diäthylester (III) unter Erhaltung der optischen Aktivität an α -Chloracrylsäure-äthylester angelagert. Die in guter Ausbeute zugängliche ölige Chlor-esterbase VI ist wahrscheinlich ein Diastereomerenmischung mit L-Konfiguration im Asparaginsäure-Teil und mit D- und L-Konfiguration am neu entstandenen asymmetrischen α -C-Atom im α -Chlorpropionsäure-Teil. Aus dem Estergemisch konnten relativ viel eines offenbar einheitlichen krist. Hydrochlorids VIa und ein krist. Pikrolonat VIb hergestellt werden, was darauf hinwies, dass eines der Diastereomeren mengenmässig weit überwog.

¹⁾ Vorläufige Mitt. [2].



Die Umsetzung der Chloresterbasis VI mit Glycin-äthylester gab nach Abtrennung des Glycinäthylester-hydrochlorids, Behandlung des Reaktionsprodukts mit ammoniakalischem Chloroform und Verseifung mit Natronlauge ein Substanzgemisch, in dem neben Kochsalz, Asparaginsäure, Glycin und Alanin (!)²⁾ die Anhydro-lycomarasminsäure (VII) nachgewiesen wurde. Die Abtrennung der letzteren aus dem Substanzgemisch erfolgte durch Chromatographie an Cellulosepulver. Das Präparat (VII) krist. aus den auf pH 2,6 eingestellten wässrigen Eluat nach Zugabe von Alkohol in 0,5-proz. Ausbeute, berechnet auf die eingesetzte Chloresterbasis VI, und erwies sich im IR. insbesondere auch im Verhältnis der Intensitäten der verschiedenen Banden, im Smp. und Misch-Smp. [2], in den Rf- und Verbrennungswerten, sowie im $[\alpha]$ bei verschiedenen Wellenlängen [2] identisch mit authentischer Anhydro-lycomarasminsäure (VII).

Die Synthese der Anhydro-lycomarasminsäure beweist eindeutig deren analytisch abgeleitete Konstitution VII, ebenso jene des Lycomarasmins und der Lycomarasminsäure, doch lässt sie die Frage nach der abs. Konfiguration des asymmetrischen C-5 im Diaminopropionsäure-Teil dieser Verbindungen unbeantwortet.

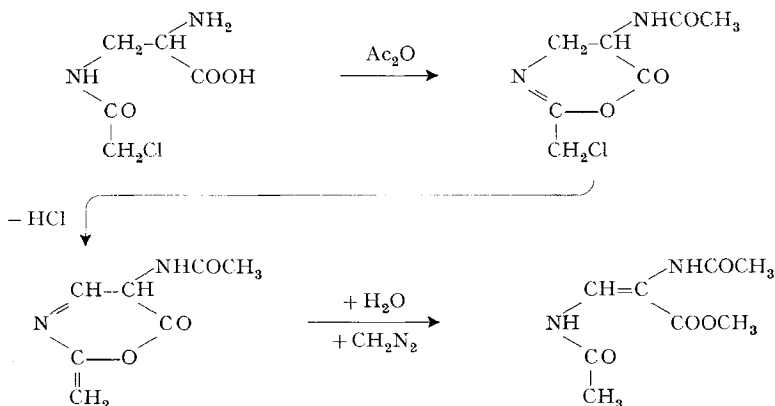
Obwohl starke Indizien dafür sprechen, dass am C-5 der Lycomarasmin-Reihe *R*-Konfiguration vorliegt [4], entsprechend der D-(–)- α,β -Diaminopropionsäure, so schien uns doch eine sterisch nicht anfechtbare Synthese aus Verbindungen bekannter abs. Konfiguration für die saubere Aufklärung dieses Problems wünschenswert. Wir beabsichtigten deshalb, in der *R*-(+)-Piperaz-2-on-5-carbonsäure bzw. ihrem Antipoden, welcher konfiguratив über L-(+)- β -Chloracetamido- α -alanin und L-(+)- α,β -Diaminopropionsäure [5] mit L-(–)-Asparagin verknüpft ist [6], am Amidstickstoff den Bernsteinsäurerest anzuhängen und auf diese Weise eine zumindest am C-5 sterisch bestimmte Anhydro-lycomarasminsäure (VII) zu gewinnen. In diesem Zusammenhang sind Modellversuche von Interesse, in denen Valerolactam (VIII) mit Natriumhydrid und Bromessigester, bzw. Brombernsteinsäureester zu Piperidonessigester XI, bzw. Piperidonbernsteinsäureester XIa umgesetzt wurde³⁾. In letzterer Reaktion entstanden neben XIa erwartungsgemäss als Nebenprodukt beträchtliche Mengen Fumarsäureester. Die im exp. Teil nicht beschriebene Umsetzung von VIII mit Brommalonester gab keine N-Alkylierung sondern ausschliesslich Äthylentetracarbonsäureester. Die Konstitution der Verbindungen XI und XIa ist durch IR. und NMR. gesichert (vgl. exp. Teil).

Die den räumlichen Bau der Anhydro-lycomarasminsäure (VII) beweisende Synthese scheiterte an der Herstellung der S-(–)-Piperaz-2-on-5-carbonsäure, welche aus D,L- α,β -Bis-chloracetamido-propionsäure (IX) [8] durch Einwirkung von Acylase [9] und Behandlung des L- β -Chloracetamido- α -alanins mit Acetanhydrid [10] zugänglich ist. Bei Versuchen zur Herstellung von racemischem Piperaz-2-on-5-carbonsäuremethylester erhielten wir überraschenderweise durch Einwirkung von Acetanhydrid auf die bei der Herstellung von IX anfallenden Nebenprodukte und Umsetzung mit Diazomethan den noch unbekannten α,β -Bis-acetamido-acrylsäuremethylester, für dessen Struktur die Formeln X, XII, XIII sowie jene mit Wasserstoffbrücken zwischen Ester und α -Acetamidogruppe in Betracht kommen. In Übereinstimmung mit jeder der fünf in Erwägung gezogenen Strukturen liess sich der Acrylester katalytisch

²⁾ Vgl. dazu [3].

³⁾ Zur Methodik vgl. [7].

zum α,β -Diacetamido-propionsäure-methylester IXa hydrieren, der auch aus α,β -Diacetamido-propionsäure (IXb) [11] zugänglich war. Nach Untersuchungen von BERGMANN und STERN [12], sowie CROOKS [13] ist anzunehmen, dass der α,β -Bis-acetamido-acrylester aus β -Chloracetamido- α -alanin wie folgt entstanden ist:



Inzwischen ist BOGDANOVSKY & BARBIER die nicht enzymatische Synthese der D,L-Piperaz-2-on-5-carbonsäure über das β -Chloracetamido-D,L- α -alanin gelungen [14]. Versuche zur Synthese von Piperaz-2-on-5-carbonsäure aus der ebenfalls bekannten [5] [14] Diamino-dicarbonsäure XV, welche neben dem Diketopiperazin XVI aus β -Phtalimido-propionsäure [15] auf neue Art über den β -Phtalimido- α -brom- bzw. α -jod-propionester (XIV) [15] bzw. (XIVa) mit Glycin-äthylester⁴⁾ und nachfolgende Verseifung von XIVb mit konz. Bromwasserstoffsäure zugänglich war, verliefen ebenfalls erfolglos.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekt 4723 und frühere) und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. H. P. SCHENK und Herrn U. KÖLLIKER danken wir für die Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Phtalyl-glycyl-aminomalonsäure-dimethylester (II). Die Lösung von 2,0 g Phtalyl-glycin (I) und 1,43 g Aminomalonsäure-dimethylester⁵⁾ in 250 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2,21 g N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. Nachdem sich das Diimid gelöst hatte, begann der Dicyclohexylharnstoff auszukristallisieren. Der Ansatz wurde nach 4 Std. bei 20° mit 1 ml 10-proz. Essigsäure versetzt, filtriert, das Filtrat nach Eindampfen in 50 ml Essigester aufgenommen, mit 2N HCl, 1N NaHCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Essigester-Petroläther 0,78 g (24% d.Th.) Dimethylester II, Smp. 239–240°. Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$ Ber. C 53,89 H 4,22% Gef. C 53,94 H 4,53%

N-Benzoyloxycarbonyl-N'-glycyl-aminomalonsäure-dimethylester (IIa). Umsetzung von 2,0 g Benzoyloxycarbonyl-glycin (Ia) und 1,4 g Aminomalonsäure-dimethylester⁵⁾ in 150 ml Tetrahydrofuran mit 2,16 g Dicyclohexyl-carbodiimid und Aufarbeitung wie im vorgehenden Ansatz gab aus

⁴⁾ Als Nebenprodukt dieser Umsetzung entstanden geringe Mengen 2,3-Di-carbäthoxymethyl-phtalamidin (XVII).

⁵⁾ Unmittelbar vor Gebrauch aus dem Hydrochlorid durch Zugabe der äquivalenten Menge konz. Sodalösung in der Kälte freigesetzt und nach Eindampfen im Vakuum mit Chloroform ausgeschüttelt; Ausbeute quantitativ.

Essigester-Petroläther 2,82 g (87%) farblose Nadeln, Smp. 134–135°. Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{18}N_2O_7$ Ber. C 53,25 H 5,36% Gef. C 53,24 H 5,35%

Glycyl-aminomalonsäure-dimethylester-hydrochlorid (IIb). 10 g pulverisierter N-Carbobenzyl-oxy-N'-glycyl-aminomalonsäure-dimethylester (IIa) wurden in 400 ml 50-proz. Alkohol und 40 ml 1N HCl unter Rühren und Einleiten von Wasserstoff durch eine Glasfritte in Gegenwart von 1 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach 3 Std. war eine homogene Lösung entstanden und wenige Min. später konnte im abgeführten Wasserstoff kein CO_2 mehr nachgewiesen werden. Der vom Katalysator abfiltrierte Ansatz wurde eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Aus Alkohol-Äther 5,1 g (72%) Hydrochlorid IIb in Nadeln, Smp. 162–163° (Zers.), $pK = 7,38$. Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_7H_{13}ClN_2O_5$ Ber. C 34,93 H 5,46% Äqu.-Gew. 240
Gef. „ 34,36 „ 5,62% „ 237

L-Asparaginsäure-diäthylester-oxalat (IIIa). – a) Aus L-Asparaginsäure-diäthylester (I) mit wasserfreier Oxalsäure in abs. Äther. Aus abs. Äthanol, Smp. 144–145°.

$C_{10}H_{17}NO_8$ Ber. C 43,01 H 6,14% Gef. C 42,97 H 6,00%

b) Aus N-(β -Äthoxycarbonyl- β -chlor-äthyl)-L-asparaginsäure-diäthylester (VI) mit wasserfreier Oxalsäure in abs. Äther und Umkristallisieren aus Äthanol, Smp. 144–145°, ohne Depression mit dem nach a) hergestellten Präparat.

N-(Bis-äthoxycarbonyl-methylen)-D,L-asparaginsäure-diäthylester (IV). 3,5 g L-Asparaginsäure-diäthylester (III) wurden mit 2,81 g käuflichem Mesoxalsäure-diäthylester versetzt. Das Gemisch erwärmte sich sofort, ohne jedoch Wasser auszuscheiden. Es wurde in 100 ml Äther gelöst und unter Rühren mit 5 g Phosphorpentoxid versetzt. Nach 3 Std. wurde der Ansatz filtriert und eingedampft. Das dunkelgelbe Öl wurde im Kugelrohr bei 140–145°/0,05 Torr destilliert. Ausbeute 4,21 g (76%) farbloses Destillat, $n_D^{20} = 1,475$, $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 3$ in Feinsprit).

$C_{15}H_{23}NO_8$ Ber. C 52,17 H 6,71% Gef. C 51,90 H 6,50%

N-(Bis-äthoxycarbonyl-methylen)-D,L-asparaginsäure-diäthylester (V). 2,0 g (5,7 mMol) N-(Bis-äthoxycarbonyl-methylen)-asparaginsäure-diäthylester (IV) wurden in 50 ml Essigester nach Zugabe von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach 6 Std. waren 5,7 mMol Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtration und Eindampfen wurde das Präparat bei 163–164°/0,5 Torr im Kugelrohr destilliert, 1,07 g (53%) farbloses öliges Destillat, $n_D^{20} = 1,448$.

$C_{15}H_{25}NO_8$ Ber. C 51,86 H 7,25% Gef. C 51,94 H 7,22%

Hydrochlorid Va. Aus der Base V in ätherischer Lösung mit HCl-Gas. Aus Äther Smp. 103 bis 104°, sehr hygroskopisch. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. über Phosphorpentoxid getrocknet.

$C_{15}H_{26}ClNO_8$ Ber. C 46,94 H 6,83% Gef. C 47,01 H 6,92%

Im Hochvakuum oder in Wasser wurde aus dem Hydrochlorid Va die Base V zurückgebildet.

N-(β -Äthoxycarbonyl- β -chlor-äthyl)-L-asparaginsäure-diäthylester (VI). 5,2 g L-Asparaginsäure-diäthylester (III) wurden mit 3,7 g α -Chloracrylsäure-äthylester 3 Std. auf 45° erhitzt. Das gelb gefärbte Reaktionsprodukt wurde an Kieselgel G (MERCK) chromatographiert. Tetrachlorkohlenstoff eluierte geringe Mengen α -Chloracrylester, mit Chloroform kamen 7,15 g (80%) Asparaginsäure-Derivat VI $n_D^{20} = 1,455$, $[\alpha]_D = -16,4^\circ$ ($c = 2$ in Feinsprit). Das blassgelbe Öl wurde zur Analyse 20 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Verbrennungswerte vgl. [2].

Hydrochlorid VIa. Aus 0,53 g Esterbase VI mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure. Krist. erfolgte nach 2–4 Tagen im Hochvakuum. Aus Benzol-Petroläther 0,51 g (83%), Smp. 90–91°, $[\alpha]_{385} = -23,4^\circ$, $[\alpha]_{405} = -14,1^\circ$, $[\alpha]_{436} = -10,4^\circ$, $[\alpha]_{546} = -4,8^\circ$, $[\alpha]_{578} = -4,25^\circ$, $[\alpha]_D = -4,0^\circ$ ($c = 1,9$ in Benzol), $pK = 2,62$. Das Analysenpräparat wurde 1 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Längeres Trocknen führte unter geringer Verfärbung zur Abgabe von ca. 10% HCl.

$C_{13}H_{23}Cl_2NO_6$ Ber. C 43,34 H 6,44% Äqu.-Gew. 360
Gef. „ 43,84 „ 6,63% „ 365

Pikrolonat V Ib. Aus Alkohol gelbe Nadeln, Smp. 172–173°, die zur Analyse 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet wurden. $[\alpha]_{578} = +9,35^\circ$ ($c = 1,8$ in Feinsprit).

$C_{23}H_{30}ClN_5O_{11}$ Ber. C 46,98 H 5,14 N 11,91% Gef. C 46,90 H 5,33 N 12,00%

Anhydro-lycomarasminsäure (VII). 8 g Esterbase VI und 2,54 g Glycin-äthylester wurden in 10 ml Benzol 3 Std. auf 80–85° erwärmt. Das in Nadeln ausgeschiedene Glycin-äthylester-hydrochlorid, Smp. 145–147°, wurde abfiltriert. Eindampfen des Filtrats gab nach Trocknen im Hochvakuum 9,25 g basisch reagierendes Öl, das mit 50 ml 1,25 N ammoniakalischem Chloroform 30 Min. bei –5° geschüttelt wurde. Nach Entfernen des Ammoniumchlorids mit Wasser wurde die Chloroformlösung eingedampft. Der braune, ölige Rückstand, (6,9 g) wurde mit 75 ml 2 N NaOH $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht und mit 2 N HCl auf pH 2,6 eingestellt. Der Ansatz wurde auf 25 ml eingeeengt, vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Das amorphe gelbliche kochsalzhaltige Substanzgemisch (9 g) zeigte im Papierchromatogramm (WHATMAN Nr. 1) mit Pyridin-Wasser 65:35 und Entwicklung mit Ninhydrin neben mehreren unbekannten Substanzen Asparaginsäure (Rf 0,36, violett), Glycin (Rf 0,38, violett), Alanin (Rf 0,53, violett), Anhydro-lycomarasminsäure (VII) (Rf 0,40, gelb).

Eine Säule aus 900 g Cellulosepulver (WHATMAN) wurde mit Pyridin-Wasser 65:35 so lange gewaschen, bis das ausfliessende Lösungsmittel nur noch 2 mg Eindampfrückstand pro 100 ml enthielt. Dieser Wert konnte auch bei längerem Waschen nicht unterschritten werden. 5 g des vorerwähnten Gemisches wurden in 50 ml Fliessmittel gelöst und chromatographiert. Nach 275 ml leerem Eluat kamen 120 ml Fliessmittel, das Anhydro-lycomarasminsäure (VII) neben wenig Kochsalz und Glycin enthielt. Das Präparat wurde in wenig Wasser auf pH 2,6 eingestellt und mit 1–2 Vol. Alkohol versetzt, worauf 18,8 mg (0,5%) Anhydro-lycomarasminsäure (VII) auskristallisierten, die sich in IR. Smp., Misch-Smp. Rf, $[\alpha]$ bei verschiedenen Wellenlängen und Verbrennungswerten mit authentischer Anhydro-lycomarasminsäure (VII) als identisch erwies [2].

α,β -Bis-acetamido-propionsäure-methylester (IXa). 140 mg α,β -Bis-acetamido-acrylsäure-methylester (X) und 20 mg 10-proz. Palladiumkohle wurden in 50 ml Feinsprit hydriert. Nach 5 Std. und Aufnahme von 18,6 ml Wasserstoff war die Hydrierung beendet. Aus Aceton-Äther, Smp. 94°, Ausbeute quantitativ. Misch-Smp. ohne Depression mit authentischem Präparat, das aus α,β -Bis-acetamido-propionsäure (IXb) [11] mit Diazomethan hergestellt wurde. – IR. (CHCl_3) in cm^{-1} : 3470, 3370 (NH), 1745 (Estercarbonyl), 1670 (Amidcarbonyl). NMR. (CDCl_3): 1,98 s (3) COCH_3 , 2,03 s (3) COCH_3 , 3,61 t (2) $\text{N-CH}_2\text{-C}$, 3,75 s (3) COOCH_3 , 4,57 q (1) $\alpha\text{-H}$, 6,85 flache Bande (1) NH, 7,22 flache Bande (1) NH.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ Ber. C 47,52 H 6,98% Gef. C 47,53 H 6,98%

α,β -Bis-acetamido-acrylsäure-methylester (X, bzw. XII, bzw. XIII). 8 g des in Essigester unlöslichen Rückstandes aus der Herstellung von α,β -Bis-chloracetamido-propionsäure (IX) [8] wurden mit 23 g Acetanhydrid 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde zweimal nach Zugabe von je 50 ml Wasser und Stehenlassen über Nacht eingedampft und im Vakuum bei 100° getrocknet. Der schwarze Rückstand wurde mit 100 ml heissem Alkohol ausgezogen und der in Alkohol lösliche Teil, 5,3 g braunes Öl, mit Diazomethan versetzt. Der in Methylenchlorid lösliche Teil (1,3 g) des veresterten Produkts wurde an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Der Acrylester wurde mit Chloroform eluiert. Aus Äther, Smp. 140°. – IR. (CHCl_3) in cm^{-1} : 3400 (NH), 1705 (α,β -unges. Estercarbonyl), 1670 (Amidcarbonyl). NMR. (CDCl_3): 2,15 s (3) COCH_3 , 2,20 s (3) COCH_3 , 3,81 s (3) COOCH_3 , 7,68 s (1) Vinyl-H, 7,85 s (1) –NH, 10,00 s (1) –NH (breite Bande).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ Ber. C 47,99 H 6,04 N 13,99% Gef. C 47,78 H 6,32 N 13,76%

Piperidon-N-essigsäure-äthylester (XI). 1,0 g δ -Valerolactam (VIII) wurde mit 0,5 g 50-proz. Natriumhydrid-Paraffin-Suspension in 100 ml Benzol 2 Std. unter Stickstoff am Rückfluss gekocht, bei 0° mit 1,67 g Bromessigsäure-äthylester versetzt und über Nacht bei 20° gehalten. Nach Abfiltrieren vom NaBr, Eindampfen des Lösungsmittels und Trocknen wurde der farblose ölige Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert. Benzol eluierte 524 mg Ester XI, Smp. 70°. – IR. (CCl_4) in cm^{-1} : 1740 (Estercarbonyl), 1650 (Amidcarbonyl). NMR. (CDCl_3): 1,28 t (3) -CO-CH_3 , 1,85 m (4) $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, 2,43 m (2) $\text{CO-CH}_2\text{-}$, 3,36 m (2) $\text{-NCH}_2\text{-}$, 4,10 s (2) $\text{N-CH}_2\text{-COO}$, 4,19 q (2) $\text{COOCH}_2\text{-}$.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Ber. C 58,36 H 8,16 N 7,56% Gef. C 58,10 H 8,16 N 7,44%

Piperidon-N-bernsteinsäure-dimethylester (XIa). 1,0 g δ -Valerolacton wurde wie vorstehend mit Natriumhydrid in Benzol umgesetzt, bei 20° mit 2,25 g frisch dest. Brombernsteinsäure-dimethylester versetzt und nach 2 Std. Rühren bei 20° vom NaBr abfiltriert. Dest. bei 150°/0,02 Torr

gab als Vorlauf 555 mg (39%) Fumarsäuredimethylester, Smp. 102° und anschliessend 824 mg (34%) XIa als farbloses Öl, das aus Aluminiumoxid (Akt. II) mit Benzol eluiert wurde, $n_D^{25} = 1,478$. – IR. (CCl₄) in cm⁻¹: 1740 (Estercarbonyl), 1660 (Amidcarbonyl). NMR. (CDCl₃): 1,82 m (4) –CH₂–, 2,40 m (2) N–CO–CH₂–Cyl, 3,04 m (2) –CH₂–COO, 3,41 m (2) N–CH₂–, 3,71 s (3) COOCH₃, 3,75 (s) COOCH₃, 4,75 m (1) –N–CH–.

C₁₁H₁₇NO₅ Ber. C 54,31 H 7,04 N 5,76% Gef. C 54,37 H 6,82 N 5,82%

α-Jod-β-phthalimido-propionsäure-methylester (XIVa). Die Lösung von 6,2 g *α*-Brom-β-phthalimido-propionsäure-methylester (XIV), hergestellt nach [14], und 3,0 g Natriumjodid in 35 ml Aceton wurde 18 Std. bei 20° gehalten und filtriert. Aus Äther und aus Benzol 6,0 g (83%) XIVa, Smp. 107°. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet. – IR. (COCl₂) in cm⁻¹: 1775 und 1720 (CONCO), 1740 (Estercarbonyl), 1615 und 1465 (Aromat). NMR. (COCl₂): 3,77 s (3) COOCH₃, 4,21 d (2) N–CH₂–C, 4,94 t (1) J–CH; 7,81 m (4) Aromat.

C₁₂H₁₀JNO₄ Ber. C 40,14 H 2,81% Gef. C 40,34 H 2,87%

α-Äthoxycarbonyl-methylamino-β-phthalimido-propionsäure-methylester (XIVb) und N,N'-Bis-äthoxycarbonylmethyl-phthalamidin (XVII). 2,3 g Bromester XIV [14], 0,7 g Glycin-äthylester und 0,7 g Triäthylamin wurden in 60 ml Benzol 24 Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform wurden 1420 mg (62%) Bromester XIV eluiert. Dann folgten 190 mg N,N'-Bis-äthoxycarbonylmethyl-phthalamidin (XVII), Rf 0,70 im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel mit Benzol-Äthanol 5:1. – IR. (CCl₄) in cm⁻¹: 1740 (Estercarbonyl), 1675 (Amidcarbonyl), 1620 und 1470 (Aromat). NMR. (CDCl₃): 1,28 t (3) C–CH₃, 1,31 t (3) –C–CH₃, 4,19 q (2) –OCH₂–C, 4,23 q (2) –O–CH₂–C, 4,54 s (2) N–CH₂–COO, 4,74 s (2) N–CH–COO, 7,73 m (4) Aromat.

C₁₆H₁₈N₂O₆ Ber. C 60,38 H 5,70 N 8,80% Gef. C 60,50 H 5,66 N 8,79%

Das dritte Chloroformeluat, XIVb, Rf 0,60 auf Kieselgel mit Benzol-Alkohol 5:1, wog 246 mg (28%). Aus Äther Smp. 120°. – IR. (CHCl₃) in cm⁻¹: 3580 (NH), 1740 (Estercarbonyl), 1680 (Amidcarbonyl), 1615 und 1470 (Aromat). NMR. (CDCl₃): 1,27 t (3) C–CH₃, 3,35 s (1) NH, 3,77 s (3) COOCH₃, 4,22 q (2) COOCH₂–C, 4,46 s (2) N–CH₂–COO, 4,30 m (3) N–CH₂–CH (COO)–N, 7,80 m (4) Aromat.

C₁₆H₁₈N₂O₆ Ber. C 57,48 H 5,43% Gef. C 57,58 H 5,24%

α-Carboxymethylamino-β-alanin (XV) und Diketopiperazin XVI. 1 g Äthoxycarbonyl-methylamino-ester XIVb wurden mit 10 ml 48-proz. HBr 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die Phtalsäure abfiltriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Der ölige Rückstand wurde in 10 ml Wasser unter Rühren tropfenweise mit frisch dest. Anilin versetzt, bis kein weiteres Anilin in Lösung ging. Die mit Äther ausgeschüttelte Lösung wurde mit 10 ml Alkohol aufgekocht. Aus Wasser-Alkohol 300 mg (55%) XV, Smp. 232° (Zers.). Unlöslich in Alkohol, Chloroform, Äther; in Wasser schwerer löslich als Glycin; leicht löslich in verd. HCl und verd. NaOH. Rf in 77-proz. Alkohol im Papierchromatogramm wie Glycin, mit Ninhydrin orange Färbung (Glycin violett), mit FeCl₃ keine Färbung (Glycin rot). Unwirksam im Welketest an Tomatensprossen. Das Analysenpräparat wurde 20 St. bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

C₆H₁₀N₂O₄ Ber. C 33,33 H 6,72 N 15,55%
Gef. „ 33,24; 33,62 „ 6,96; 6,71 „ 15,72%

Als Nebenprodukt wurde in geringer Menge das in Wasser sehr wenig, in verd. HCl und verd. NaOH leichtlösliche Diketopiperazin XVI isoliert. Reinigung durch Umfällen aus verd. NaOH mit verd. HCl. Rf 0,06, graublau mit Ninhydrin (vergleichsweise zu Glycin, Rf 0,19, rot, und *α*-Carboxymethylamino-β-alanin (XV), Rf 0,12, orange) an Kieselgel G mit dem Laufmittel Phenol-0,1-proz. NaCN in Wasser 3:1.

C₁₀H₁₂N₄O₄·4H₂O Ber. C 37,03 H 6,22 N 17,28% Gef. C 36,74 H 5,92 N 17,05%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 37. Mitt. Helv. 51, 78 (1968).
- [2] E. HARDEGGER, J. SERES, R. ANDREATTA, F. SZABO, W. ZANKOWSKA-JASINSKA, A. ROMEO, CH. ROSTETTER & H. KINDLER, Helv. 46, 1065 (1963).
- [3] E. HARDEGGER, P. LIECHTI, L. M. JACKMAN, A. BOLLER & PL. A. PLATTNER, Helv. 46, 60 (1963).
- [4] A. L. HAENNI, M. ROBERT, W. VETTER, L. ROUX, M. BARBIER & E. LEDERER, Helv. 48, 729 (1965).
- [5] R. J. KOEGEL, S. M. BIRNBAUM, C. G. BAKER, H. S. SOBER & J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry 201, 547 (1953); S. M. BIRNBAUM, R. J. KOEGEL, S.-C. J. FU & J. P. GREENSTEIN, *ibid.* 198, 335 (1952).
- [6] P. KARRER & A. SCHLOSSER, Helv. 6, 411 (1923).
- [7] J. TAFEL & O. WASSMUTH, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 2840 (1907); W. S. FONES, J. org. Chemistry 14, 1099 (1949).
- [8] S. M. BIRNBAUM, L. LEVINTOW, R. B. KINSLEY & J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry 194, 455 (1952); J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, «Chemistry of the Amino Acids», p. 2467, J. Wiley & Sons N. Y. 1961.
- [9] S. M. BIRNBAUM, R. J. KOEGEL, S.-C. J. FU & J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry 198, 335 (1952).
- [10] R. J. KOEGEL, S. M. BIRNBAUM, C. G. BAKER, H. S. SOBER & J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry 201, 547 (1953).
- [11] M. BERGMANN & K. GRAFE, Z. physiol. Chem. 187, 187 (1930).
- [12] M. BERGMANN & F. STERN, Liebigs Ann. Chem. 448, 20 (1926).
- [13] H. M. CROOKS JR. in H. T. CLARKE, «The Chemistry of Penicillin», p. 455, Princeton University Press 1949.
- [14] D. BOGDANOVSKY & M. BARBIER, Bull. Soc. chim. France (1965), 832.
- [15] A. SCHÖBERL & H. BRAUN, Liebigs Ann. Chem. 542, 274 (1939).

99. Synthese von ($\pm$)-Dictyopteren A

von G. Ohloff und W. Pickenhagen

Forschungslaboratorium FIRMENICH & Cie, Genf

(28. II. 69)

Zusammenfassung. Es wird ein Weg zur Synthese des ($\pm$)-Dictyopterens A (**6**), sowie seiner Stereoisomeren **7** und **9** angegeben. Der thermische Übergang der Dictyoptere **6–9** in das gemeinsame valenzisomere 6-*n*-Butyl-cyclohepta-1,4-dien (**10**) wird beschrieben.

Das *trans*-Divinyl-cyclopropan-Derivat (+)-Dictyopteren A (**1**) wurde vor kurzem von MOORE, PETTUS JR. & DOTY [1] aus gewissen Algenarten (*Dictyopteris*) isoliert, welche an Felsriffen vor der Küste Hawaiis wachsen. Seine Struktur **1** leitete man aus spektroskopischen Daten und Abbaureaktionen ab (MOORE *et al.* [1b])¹). Syntheseveruche sind bisher nicht bekannt geworden.

Dieser Naturstoff **1** zog seine Aufmerksamkeit besonders dadurch auf uns, dass er das riechende Prinzip des Ozeans darstellen sollte [1a]. Seine Note gehört jedoch zu einem von sechs nebeneinander wahrnehmbaren Geruchskomplexen der grauen Ambra, deren Chemie bisher unbekannt geblieben ist [2]. Im folgenden berichten wir über

¹) Wir danken Herrn Prof. MOORE für die Einsichtnahme in diese Arbeit vor ihrer Drucklegung.