

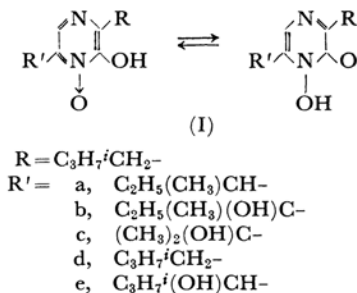
Totalsynthese der Racemischen Aspergillsäure

Von Yasuhiro CHIGIRA, Mitsuo MASAKI und Masaki OHTA

Laboratorium für Organische Chemie, Tokyo Institut für Technologie, Ookayama, Tokyo

(Eingegangen am 20. November, 1965)

Über die Aspergillsäure, die 1943 von White und Hill¹⁾ aus dem Kulturfiltrat von *Aspergillus flavus* isoliert wurde, wurde geschlossen, dass die Substanz 3-Isobutyl-6-*sek*-butyl-2-hydroxypyrazin-1-oxyl oder dessen tautomere Hydroxamsäure (I-a)²⁾ darstellt. Vier weitere eng verwandte Antibiotika—Hydroxyaspergillsäure (I-b),³⁾ Mutaaspergillsäure (I-c),⁴⁾ Neoaspergillsäure (I-d)⁵⁾ und Neohydroxyaspergillsäure (I-e)⁷⁾—sind auch wahrscheinlich 3,6-Disubstituierte-2-hydroxypyrazin-1-oxyl, obwohl Synthese dieser Antibiotika bisher noch nicht berichtet worden sind.

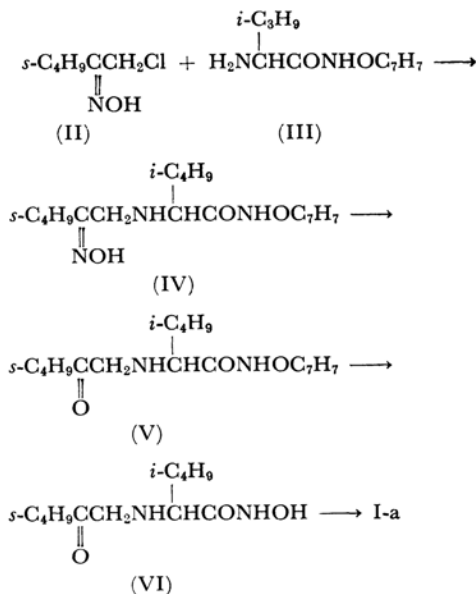


Kürzlich gelang uns die Synthese von Neoaspergillsäure,⁷⁾ indem man das Verfahren, das zur Herstellung von Pyrazin Hydroxamsäure in unserem Laboratorium ergeben worden ist,⁸⁾ anwendet.

In analoger Weise konnten wir nun ja weiter die racemische Aspergillsäure totalsynthetisch herstellen (Formelschema 1).

Umsetzung von 1-Chlor-3-methyl-2-oximinopentanol (II)⁹⁾ mit *N*-Leucyl-*O*-benzylhydroxylamin (III)⁸⁾ in Tetrahydrofuran beim Zimmertemperatur führte zu *N*-[4-Methyl-2-(3-methyl-2-oximinopentylamino)valeryl]-*O*-benzylhydroxylamin (IV), welches mit Salzsäure in Methanol bei 42–45°C zu 2-Ketopentylamino-körper (V) verseift wurde. Beim Reduktiv-Debenzylierung ergab V 4-Methyl-

2-(3-methyl-2-oxopentylamino)valerohydroxamsäure (VI) vom Schmp. 134°C (Zers.) (Gef.: C, 59.25; H, 10.15; N, 11.65. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 58.99; H, 9.90; N, 11.47%).



Formelschema 1

Durch die direkte Cyclisierungsreaktion konnten wir VI zu 3-Isobutyl-6-*sek*-butyl-2-hydroxypyrazin-1-oxyl (I-a) (60 mg) überführen, indem man VI (0.7 g) ammoniakalischem Methanol (20 ml) bei Zimmertemperatur behandelt. Die letzte Stufe der Synthese ist die Luft-Oxydation, die in den meisten Pyrazinsynthesen allgemein ist.¹⁰⁾ Die racemische Aspergillsäure (gelbliche Nadeln vom Schmp. 97.5–98.0°C aus 60 proz. Methanol) ergab mit Ferrichlorid in Methanol eine rote Färbung und liess sich durch Elementaranalyse (Gef.: C, 64.21; H, 9.17; N, 12.56. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64.25; H, 8.99; N, 12.49%) und durch Ultraviolet-Spektrum [$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 233 m μ ($\epsilon=7600$) und 328 m μ ($\epsilon=8700$)] sowie durch Infrarot-Spektrum [scharfe Banden bei 2050, 2870, 2950 und 3130 cm^{-1} und breite Banden bei 2300–2800 und 3300–3600 cm^{-1}] charakterisieren. [Lit. der Aspergillsäure¹¹⁾ Schmp. 97–99°C, UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 234 m μ ($\epsilon=6500$) und 328 m μ ($\epsilon=8300$)].

1) E. C. White und T. H. Hill, *J. Bacteriol.*, **45**, 433 (1943).

2) J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.*, **171**, 321 (1947); G. T. Newbold, W. Sharp und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2679.

3) A. E. O. Menzel, O. Winterstein und G. Rake, *J. Bacteriol.*, **46**, 109 (1943); J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.*, **232**, 785 (1958).

4) S. Nakamura, *Bull. Agr. Chem. Soc. (Japan)*, **23**, 65 (1959), **24**, 629 (1960); S. Nakamura, *Agr. Biol. Chem.*, **25**, 74, 658 (1961).

5) R. G. Micetich und J. C. MacDonald, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1507.

6) U. Weiss, F. Strelitz, H. Flow und I. N. Asheshov, *Arch. Biochem. Biophys.*, **74**, 150 (1958).

7) M. Masaki, Y. Chigira, M. Sugiyama und M. Ohta, *Tetrahedron letters*, **1965**, 4837.

8) M. Masaki und M. Ohta, *J. Org. Chem.*, **29**, 3165 (1964).

9) Y. Chigira, M. Masaki und M. Ohta, Dieses Bulletin, im Druck.

10) M. Masaki und M. Ohta, ebenda, **36**, 1177 (1963).

11) G. Dunn, J. J. Gallagher, G. T. Newbold und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1949**, S126.