

Durch Mikrotitration wurde ein Äquivalentgewicht von 923 (Ber. 963) bestimmt.  $pK_a = 7,53$  (in Methylcellosolve). Im UV. wurde bei  $\lambda_{max} = 257 \text{ m}\mu$  ein  $\epsilon = 640$  gemessen (Eisessig), was 3 Phenylresten<sup>27)</sup>, in Übereinstimmung mit der postulierten Struktur, entspricht. Im Totalhydrolysat (6 n HCl, 120°, 16 Std.) und anschliessender Papierchromatographie wurden die Aminosäuren Leu (Rf 0,51), Thr (Rf 0,16) und Dab (Rf 0,05) nachgewiesen (Papier SCHLEICHER & SCHÜLL 2043b, 14 Std. absteigend im System n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1).

Die *Mikroanalysen* wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Dr. H. WALDMANN und Dr. A. DIRSCHERL ausgeführt.

#### SUMMARY

The protected pentapeptide formyl-L-leucyl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyl-L- $\alpha,\gamma$ -diaminobutyryl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyl-L- $\alpha,\gamma$ -diaminobutyric acid, a sequence which is known to occur in the polymyxins, has been synthesized. Different coupling methods including the azide route lead to the same end product, with the same optical rotation. We therefore believe our pentapeptide to be optically pure.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

### 36. Synthesen in der Polymyxin-Reihe

2. Mitteilung<sup>1)</sup>

#### Synthese eines Dipeptid-Fragmentes mit (+)-Isopelargonsäure

von K. VOGLER und L. H. CHOPARD-DIT-JEAN

(3. XII. 59)

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Synthese von N<sup>α</sup>-(+)-Isopelargonyl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyl-D- $\alpha,\gamma$ -diaminobutyryl-L-threonin (XI). Es handelt sich dabei um die Seitenkette der von HAUSMANN<sup>2)</sup> als Alternative A aufgestellten möglichen Struktur für Polymyxin B<sub>1</sub>.

Die von WILKINSON<sup>3)</sup> aufgeklärte (+)-drehende 6-Methyloctansäure (Isopelargon-säure), die Schlüsselsubstanz zur Herstellung dieses Dipeptids, wurde erstmals von CROMBIE & HARPER<sup>4)</sup> ausgehend von optisch aktivem (-)-2-Methylbutanol-(1) bereitet. Dabei spielt Dichlortetrahydrofuran als Zwischenprodukt eine wichtige Rolle, das mit Vorteil über Dihydrofuran hergestellt werden kann. Da uns diese Substanz nicht zur Verfügung stand, haben wir ein abgeändertes Verfahren eingeschlagen, das sich zwar keineswegs durch Eleganz oder Kürze auszeichnet, hingegen über Zwischenprodukte führt, die mit anständigen Ausbeuten leicht in reiner Form gewonnen werden können. Da uns die nötigen Destillationskolonnen zur Verfügung standen,

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: K. VOGLER & P. LANZ, Helv. 43, 270 (1960). Die verwendeten Abkürzungen sind in dieser 1. Mitteilung erklärt.

<sup>2)</sup> W. HAUSMANN, J. Amer. chem. Soc. 78, 3663 (1956).

<sup>3)</sup> S. WILKINSON, Nature 164, 622 (1949).

<sup>4)</sup> L. CROMBIE & ST. H. HARPER, J. chem. Soc. 1950, 2685.

gingen wir, um einer Racematspaltung am Schlusse der Synthese auszuweichen, ebenfalls von optisch aktivem Amylalkohol aus.

(-)-2-Methylbutanol-(1) (I) ist wiederholt durch Destillation aus Fuselöl erhalten worden; völlig optische Reinheit des Destillationsproduktes erzielten jedoch erst EASTON, HARGREAVES & MITCHELL<sup>5)</sup>.

Der Gärungsmethylalkohol enthält im wesentlichen 2 Komponenten, nämlich den Isoamylalkohol als optisch inaktive Substanz zu etwa 85% und das dazu isomere (-)-2-Methylbutanol-(1) zu etwa 15%.

Der rohe Gärungsmethylalkohol hat bei Destillation mit gewöhnlichen Laborhilfsmitteln ein Siedeintervall von 128–132°/760 Torr und eine Dichte  $d_{20}^{20}$  von 0,811–0,815 (Prospekt der Industrial Chemicals Inc.). Die optische Aktivität ist von der Größenordnung  $[\alpha]_D^{23} = -0,69^\circ$ .

Die physikalischen Daten<sup>6)</sup> für Isoamylalkohol (A) und (-)-2-Methylbutanol-(1) (B) sind die folgenden:

	Sdp. (760 Torr)	$d_{20}^{20}$	$n_D^{20}$	$[\alpha]_D^{17,5}$
A	130,5°	0,812	1,4075	—
B	128,0°	0,819	1,4111	-5,9°

Um eine Standard-Trennung zu erreichen (Reinheit des Destillates über 95% bei einem Anfangsverhältnis von 1:1), sind bei einem Siedepunktsunterschied von 2,5° ca. 100 theoretische Böden nötig<sup>7)</sup>. Für die Abtrennung von (-)-2-Methylbutanol-(1) aus Gärungsmethylalkohol wurden von andern Autoren Kolonnen mit ca. 130 und 110 theoretischen Böden benutzt. Mit solchen Kolonnen sind mindestens drei Destillationen nötig, um einen Reinheitsgrad über 99% zu erreichen<sup>5)</sup>. Uns standen zwei Hochleistungskolonnen zur Verfügung: 1. Heligrid-Kolonne von 91,5 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser. Bodenzahl bei den hier angewandten Arbeitsbedingungen: 100–110. 2. Heligrid-Kolonne von 122 cm Länge und 1,3 cm Durchmesser. Bodenzahl bei den hier angewandten Arbeitsbedingungen: 130.

Zur Gewinnung von reinem (-)-2-Methylbutanol-(1) haben wir den technischen Gärungsmethylalkohol drei Destillationen unterworfen, und zwar die erste und die zweite mit der Kolonne 1 und die dritte mit der Kolonne 2. Auf diese Weise erhielten wir ein Produkt mit einer Reinheit von ungefähr 99,9%, mit einem  $[\alpha]_D^{21} = -5,93^\circ \pm 0,03^\circ$  (Lit.-Wert<sup>5)</sup> für ca. 99,9% Reinheit:  $[\alpha]_D^{25} = -5,82^\circ \pm 0,01^\circ$ ,  $d_4^{25} = 0,817$ ).

Es wurde auch versucht, mit Hilfe der IR-Spektren die Reinheit der Fraktionen zu verfolgen. Beim Isoamylalkohol könnte die Doppelbande der geminalen Dimethylgruppe bei 7,23  $\mu$  und 7,32  $\mu$  prinzipiell benutzt werden. Da die Intensität dieser Bande jedoch klein ist und (-)-2-Methylbutanol-(1) bei 7,26  $\mu$  ebenfalls Anlass zu einer Schwingung gibt, die der Methylgruppe zuzuordnen ist, können kleine Mengen von Isoamylalkohol neben viel (-)-2-Methylbutanol-(1) nicht bestimmt werden. Die beste Bestimmung ist zur Zeit die optische Drehung, verbunden mit Dichtemessungen.

Unsere Synthese, die wir zuerst mit optisch inaktivem Material durchexerziert haben, führt über die Zwischenprodukte II bis V.

Das (+)-drehende Zwischenprodukt II erhielten wir nach CROMBIE *et al.*<sup>4)</sup> mit PBr<sub>3</sub> mit  $[\alpha]_D^{21} = +4,02^\circ \pm 0,04^\circ$  (ohne Lösungsmittel,  $d_4^{20} = 1,2239$ ). WHITMORE &

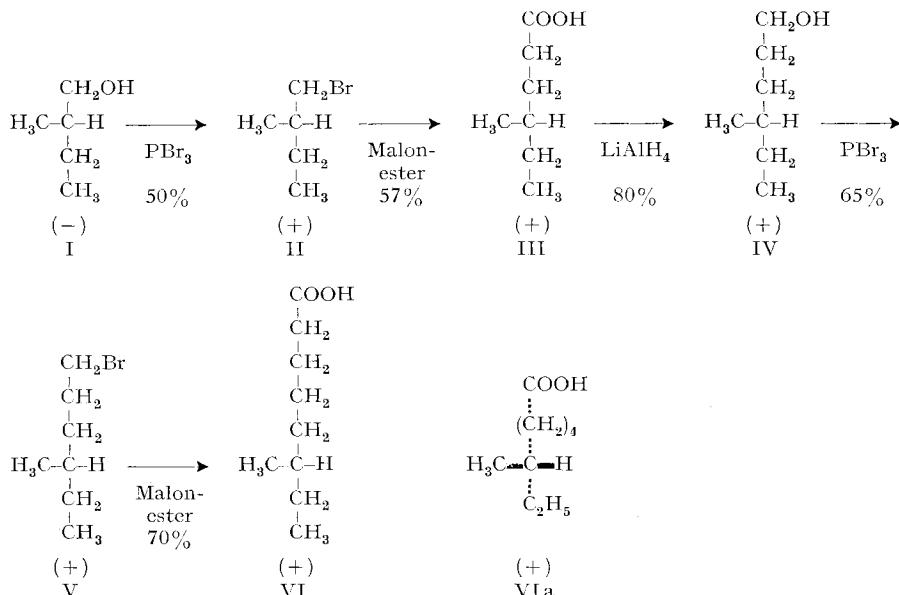
<sup>5)</sup> B. C. EASTON, M. K. HARGREAVES & R. K. MITCHELL, J. appl. Chemistry 7, 198 (1957)

<sup>6)</sup> Int. Critical Tables, Bd. I, 193 (1926); F. C. WHITMORE & J. H. OLEWINE, J. Amer. chem. Soc. 60, 2569 (1938).

<sup>7)</sup> A. & E. ROSE, in A. WEISSBERGER, Technique of Org. Chemistry, Vol. IV. Destillation, S. 170, Interscience Publ., New York 1951.

OLEWINE<sup>6)</sup> geben ein  $[\alpha]_D^{29} = +3,79^\circ$ , während MARKWALD & NOLDA<sup>8)</sup>  $[\alpha]_D = +4,05^\circ$  finden, welch letzterer Wert mit dem unsrigen praktisch übereinstimmt.

Rac. III wurde bereits von DEWAEL & WECKERING<sup>9)</sup> durch Malonestersynthese aus rac. II erhalten. Siedepunkt und Brechungsindex stimmen mit denjenigen unseres optisch aktiven Produktes erwartungsgemäß überein. Ohne Lösungsmittel ist



$[\alpha]_D^{20} = +11,53^\circ$  ( $d = 0,9194$ ). Der Smp. des rechtsdrehenden Amids ist identisch mit dem Smp. des zugehörigen Racemates.

Das (+)-drehende 4-Methylhexanol-(1) (IV) lässt sich aus der Säure durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in ca. 80-proz. Ausbeute gewinnen<sup>10)</sup>.

4-Methylhexylbromid (V) wurde aus dem entsprechenden Alkohol mit  $\text{PBr}_3$  in ca. 65-proz. Ausbeute erhalten mit  $[\alpha]_D^{21} = +9,77^\circ \pm 0,04^\circ$  (ohne Lösungsmittel).

Die aus diesem Bromid durch Malonestersynthese gewonnene (+)-Isopelargon-säure<sup>11)</sup> (VI) hat in Äther ein  $[\alpha]_D^{21} = +9,18^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 10,9$ ) und ohne Lösungsmittel  $[\alpha]_D^{21} = +8,85^\circ \pm 0,05^\circ$ , während CROMBIE & HARPER<sup>4)</sup> in Äther ein  $[\alpha]_D^{19} = +7,9$  ( $c = 10$ ) bestimmten. Wir betrachten unsere Säure VI als optisch rein und haben diesen Drehwert mehrmals bestätigt.

Feste Derivate der optisch aktiven und racemischen Isopelargonsäure haben wie III praktisch gleichen Smp.; die Amide unterscheiden sich auch im IR.-Spektrum nicht. Es wird demzufolge auch die Löslichkeit keine oder nur sehr geringe Unterschiede aufweisen<sup>12)</sup>, so dass

<sup>8)</sup> W. MARKWALD & E. NOLDA, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 1591 (1909).

<sup>9)</sup> A. DEWAEL & A. WECKERING, Bull. Soc. chim. Belg. 33, 499 (1924).

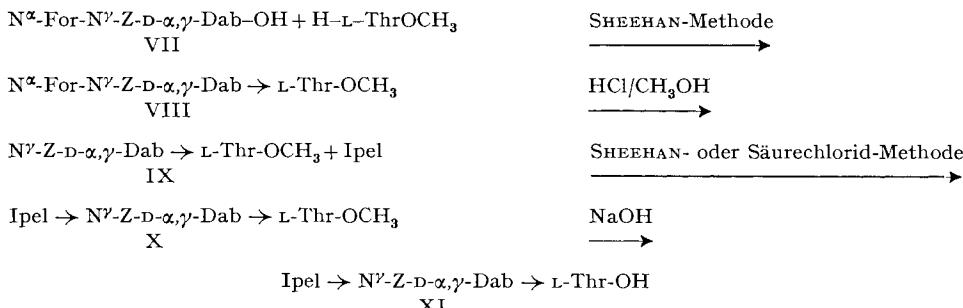
<sup>10)</sup> Zwischenprodukt IV könnte allenfalls direkt aus II durch eine GRIGNARD-Reaktion mit Äthylenoxyd gewonnen werden.

<sup>11)</sup> Die (+)-Isopelargonsäure ist konfigurativer bekannt<sup>4)</sup> und kann im Sinne von E. FISCHER als VIa dargestellt werden. Nach der Nomenklatur von R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia 12, 81 (1956), ist sie als (S)-6-Methyloctansäure zu bezeichnen.

<sup>12)</sup> W. KUHN & K. VÖGLER, Z. Naturforsch. 6b, 232 (1951).

eine optische Reinigung partiell racemisierter Isopelargonsäure durch Kristallisation solcher Derivate schwer zu erzielen sein wird.

Mit unserer optisch reinen (+)-drehenden Isopelargonsäure wurde die eingangs erwähnte Seitenkette nach folgendem Schema synthetisiert:



VII wurde dadurch gewonnen, dass *rac.* Glutaminsäure resp. die zugehörige Pyrrolidoncarbonsäure nach HILLMANN & ELIES<sup>13)</sup> mit Chinin in die optischen Antipoden gespalten wurde, wobei das Chininsalz der D-Komponente zuerst kristallisiert. Zerlegen dieses Chininsalzes von D-Pyrrolidoncarbonsäure mit Natronlauge und anschliessender saurer Hydrolyse führt zu D-Glutaminsäure. Letztere wurde nach ADAMSON<sup>14)</sup> in D- $\alpha$ , $\gamma$ -Diaminobuttersäure übergeführt und nach VOGLER & LANZ<sup>1)</sup> an der  $\gamma$ -Aminogruppe carbobenzoyliert und anschliessend an der  $\alpha$ -Aminogruppe formyliert. Kondensation von VII mit dem bereits früher beschriebenen L-Threoninmethylester<sup>1)</sup> mittels Carbodiimid führte zum geschützten Dipeptidester VIII, der nach Desformylierung<sup>15)</sup> und anschliessender Kondensation mit (+)-Isopelargonsäure nach der Carbodiimid-Methode oder über das Säurechlorid in X übergeführt wurde, worauf nach Esterverseifung das Endprodukt XI resultierte.

Selbstverständlich könnte die (+)-Isopelargonsäure von Anfang an als Schutzgruppe dienen, und man könnte sich die Stufe über das formylierte Zwischenprodukt ersparen. Da indessen die (+)-drehende Isopelargonsäure über 6 Stufen synthetisiert werden muss, haben wir letztere aus Sparsamkeitsgründen erst auf der Stufe des Dipeptids IX eingesetzt.

Alle Zwischenprodukte des geschützten Dipeptids sowie das Endprodukt konnten kristallin erhalten werden.

### Experimenteller Teil<sup>16)</sup>

1. (-)-2-Methylbutanol-(1) (I). Unser optisch aktives (-)-2-Methylbutanol-(1) wurde aus einem technischen Gärungsamtikalkohol der Brennerei und chem. Werke TORNESCH (Ost-Deutschland) durch dreimalige Destillation gewonnen. Wir verwendeten eine Semi-Cal Destillier-Apparatur von PODBIELNIAK, Modell 3650.

1. Destillation. – Kolonne: Heligrid 91,5 cm Länge, 2,5 cm Durchmesser; Blase: Dreihalskolben, Inhalt 12000 ml; Menge: 8600 g Gärungsamtikalkohol, techn.

Es wurde bei Atmosphärendruck (ca. 740 Torr) gearbeitet. Druckabfall in der Kolonne: ca. 3,0 cm Diäthylenglycol gesättigt mit Natriumjodid und Kaliumbromid ( $d = 1,27$ ).

<sup>13)</sup> G. HILLMANN & A. ELIES, Z. physiol. Chem. 283, 33 (1948).

<sup>14)</sup> D. W. ADAMSON, J. chem. Soc. 1939, 1564.

<sup>15)</sup> S. G. WALEY, Chemistry & Ind. 72, 107 (1953).

<sup>16)</sup> Die Smp. wurden auf dem Apparat nach TOTTOLO der Firma W. Büchi, Flawil, Schweiz, bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Analysenmuster wurden 16 Std. über  $P_2O_5$  bei 0,01 Torr. und, wenn nicht besonders angegeben, bei 20° getrocknet.

Rückflussverhältnis: 180:2; Temperatur der Blase: 131,4–132,8°; Durchsatz: ca. 900 ml/Std.; theoretische Böden: ca. 100.

Frakt.	Temp. °C	Menge g	%	Drehung 23°	Dichte 23°
1	78,0–128,0	76	0,88	– 3,12	0,828
2	127,0–128,0	169	1,93	– 3,94	0,814
3	127,8–128,0	376	4,37	– 3,59	0,813
4	128,0–128,2	234	2,72	– 3,35	0,810
5	128,2–128,5	412	4,79	– 3,03	0,812
6	128,5–129,0	174	2,03	– 2,31	0,789

2. Destillation. – Die Fraktionen 2–6 der ersten Destillation wurden zusammengelegt: 1453 g und bei Atmosphärendruck (ca. 740 Torr) fraktioniert.

Kolonne: Heligrid 91,5 cm Länge, 2,5 cm Durchmesser; Blase: Dreihalskolben, Inhalt 3000 ml; Druckabfall in der Kolonne wie bei der 1. Destillation.

Rückflussverhältnis: 300:1; Temperatur der Blase: 132,5–134,5°; Durchsatz: ca. 900 ml/Std.; theoretische Böden: ca. 120.

Frakt.	Temp. °C	Menge g	%	Drehung 23°	Dichte 23°
1	98,0–127,0	9	0,62		
2	127,0	140	9,62	– 4,64	0,818
3	127,0–127,3	125	8,58	– 4,70	0,816
4	127,3	166	11,40	– 4,59	0,817
5	127,3	112	7,71	– 4,60	0,818
6	127,3	143	9,83	– 4,49	0,817
7	127,3–127,8	124	8,53		
8	127,8–129,2	170	11,70		

3. Destillation. – Die Fraktionen 2–6 der zweiten Destillation wurden zusammengelegt: 677 g und bei Atmosphärendruck (ca. 740 Torr) fraktioniert.

Kolonne: Heligrid 122 cm Länge, 1,3 cm Durchmesser; Blase: Dreihalskolben, Inhalt 1000 ml; Druckabfall in der Kolonne ca. 2,1 cm (s. 1. Destillation).

Rückflussverhältnis: 300:1. Temperatur der Blase: 130,0–131,0°. Durchsatz: ca. 150 ml/Std. Theoretische Böden: ca. 130.

Frakt.	Temp. °C	Menge g	%	Drehung $\alpha_{D}^{23}$	Dichte $d_4^{23}$
1	124,6–127,2	24,8	3,27	– 4,78	$0,820 \ n_D^{20} = 1,4090$
2	127,2–127,3	53,2	7,87	– 4,70	$0,815 \ n_D^{20} = 1,4095$
3	127,2	44,1	6,52	– 4,85	0,820
4	127,2	19,1	2,82	– 4,81	0,818
5	127,0–127,2	48,2	7,13	–	0,818
6	127,0	83,2	12,30	– 4,76	0,818
7	127,0–127,2	69,2	10,21	– 4,81	0,816
8	127,2	82,0	12,11	– 4,85	0,816
9	127,2	56,1	8,29	– 4,78	0,820
10	127,2–127,3	47,8	7,06	– 4,74	0,816
11	127,3–127,5	23,4	3,46	– 4,77	0,817

2. (+)-2-Methylbutylbromid (II). Das Bromid wurde auch in grösseren Ansätzen nach der Vorschrift von CROMBIE & HARPER<sup>4)</sup> bereitet. Die Ausbeute an Reinsubstanz betrug ca. 50%, Sdp. 118–120°/760 Torr. Die optische Drehung wurde ohne Lösungsmittel bestimmt und betrug für Material aus den besten Alkohol-Fraktionen (Fr. 3, 4, 7 und 8 der 3. Destillation, sub 1).  $[\alpha]_D^{21} = +4,02^\circ \pm 0,04^\circ$ . ( $d_4^{20} = 1,2239$  nach WHITMORE & OLEWINE).



3. (+)-4-Methylcapronsäure (III). In einem Dreihalskolben à 250 ml werden 6,9 g Na (0,30 Mol) in 70 ml abs. Äthanol unter Rühren, zuletzt unter Rückfluss bei einer Badtemperatur von 110°, gelöst. Dann werden bei ca. 90–100° 48,0 g (0,30 Mol) Malonsäure-diäthylester eingetropft und anschliessend 10 Min. bei ca. 100° gehalten. Darauf werden 40,7 g (0,21 Mol) (+)-2-Methylbutylbromid langsam zugetropft, vorerst ohne Wärmequelle, und anschliessend bei ca. 90°, um ein Ausfallen des Na-Malonesters zu vermeiden. Nachdem ca.  $\frac{1}{3}$  des Bromids zugeführt ist, scheidet sich aus der Reaktionslösung NaBr ab. Nach dem Eintropfen des Bromids wird 2 Std. bei ca. 100° gerührt, vom NaBr (26 g; 84% d. Th.) abfiltriert und letzteres mit etwas Petroläther gewaschen. Dann werden Petroläther und Alkohol unter verminderter Druck bei 40° entfernt und der Rückstand zur Verseifung des gebildeten Anylmalonesters mit 80 g KOH in 80 ml Wasser unter gutem Kühlen und Rühren (25°) versetzt, wobei vorerst eine feste Masse ausfällt, die allmählich in Lösung geht. Dann wird 2 Tage bei 20° stehengelassen, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und zur Entfernung des Unverseiften dreimal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Eis/Kochsalz gut gekühlt, in kleinen Portionen unter stetem Schütteln mit halbkonz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kongosauer gestellt und vom ausgefallenen  $\text{K}_2\text{SO}_4$  abgenutscht, welches mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 100 ml Äther gewaschen wird. Das Filtrat wird mit Äther dreimal extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden vollständig vom Lösungsmittel und den niedrig siedenden Anteilen befreit. Der Rückstand wird 2 Std. bei 160° decarboxyliert. Die rohe Säure wird erneut in Äther aufgenommen und mit 2 n NaOH erschöpfend ausgezogen. Der wässrige Auszug wird angesäuert und die Säure wieder mit Äther aufgenommen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels wird im Vakuum fraktioniert. Farbloses Öl, Ausbeute 57%. Sdp. 120–121°/16 Torr, Sdp. 135–137°/30 Torr, Sdp. 215–217°/760 Torr;  $[\alpha]_D^{21} = +11,80^\circ$  (ohne Lösungsmittel,  $d_4^{20} = 0,9194$ ),  $n_D^{21} = 1,4236$ .

Amid. Ca. 600 mg (+)-4-Methylcapronsäure werden in ca. 5 ml Petroläther gelöst, die Lösung mit 4 ml Thionylchlorid versetzt und 2 Std. stehengelassen. Dann wird im Vakuum eingedampft, mit 10 ml Petroläther versetzt, wieder eingedampft und diese Operation noch einmal wiederholt. Unter gutem Kühlen wird langsam mit vorgekühltem 25-proz.  $\text{NH}_3$  versetzt, wobei sofort eine Fällung entsteht. Dann wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Ausbeute ca. 300 mg. Umkristallisiert wird aus Alkohol/Wasser/ $\text{NH}_3$ . Smp. 98–99°;  $[\alpha]_D^{20} = +12,1^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol).



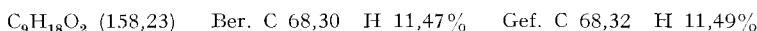
4. (+)-4-Methylhexanol-(1) (IV). 14 g (0,37 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  werden in einem 1-l-Dreihalskolben mit 300 ml abs. Äther übergossen; dazu wird in 4 Std. die Lösung von 43 g (+)-4-Methylcapronsäure (0,327 Mol) in 100 ml Äther langsam unter Eiskühlung getropft. Dann wird über Nacht weitergerührt, worauf unter Kühlung mit einer Kältemischung 60 ml Wasser und 50 ml 2 n NaOH eingetropft werden. Dann wird abgesaugt, der beinahe feste Rückstand mit Äther gründlich gewaschen und die Ätherlösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Abdampfen des Äthers und Rektifikation ergibt 31 g (80%) farblose Flüssigkeit mit Sdp. 170–172°/760 Torr, in Übereinstimmung mit dem Sdp. des rac. 4-Methylhexanols-(1) von DEWAEL *et al.*<sup>9)</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +8,05^\circ$  (ohne Lösungsmittel,  $d_4^{20} = 0,8239$  nach DEWAEL).

5. (+)-4-Methylhexylbromid (V). Zu 32 g (0,275 Mol) (+)-4-Methylhexanol-(1) und 11 ml (0,137 Mol) Pyridin werden in einem Dreihalskolben unter Kühlung mit einer Kältemischung 11 ml  $\text{PBr}_3$  (0,11 Mol) unter *gutem* Rühren getropft. Dann lässt man ca. 6 Std. oder über Nacht bei Zimmertemperatur weiterröhren und destilliert das Reaktionsprodukt direkt aus der Reaktionslösung bei ca. 200 Torr ab. Nach Aufnahme in Petroläther und Waschen mit 2 n NaOH, 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1 n  $\text{NaHCO}_3$  und Wasser wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Petroläthers unter verminderter Druck wird bei gewöhnlichem Druck rektifiziert. Sdp.

167–169°/760 Torr, farbloses Öl. Ausbeute 33 g (65%).  $[\alpha]_D^{20} = +9,77^\circ \pm 0,04^\circ$  ( $d_4^{25} = 1,1450$ , ohne Lösungsmittel).



6. (+)-6-Methyloctansäure (Isopelargonsäure, VI). Zu einer Lösung von Na-Malonester, hergestellt (wie bei der 4-Methylcapronsäure beschrieben) aus 4,14 g (0,18 Mol) Na, 60 ml abs. Äthanol und 29,1 g (27,5 ml, 0,18 Mol) Malonsäure-diäthylester, werden bei 90° 31 g (+)-4-Methylhexylbromid (0,173 Mol) während 2 Std. getropft. Anschliessend wird das Ganze ca. 2 Std. bei 100° gehalten und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Dann wird vom ausgefällten NaBr abfiltriert, mit etwas Petroläther gewaschen und das Filtrat unter verminderterem Druck von Petroläther und überschüssigem Alkohol befreit. Zur Verseifung wird mit einer Lösung von 50 g KOH in 60 ml H<sub>2</sub>O unter guter Kühlung (25°) versetzt und so lange geschüttelt, bis eine annähernd klare Lösung entsteht. Diese Lösung wird 24 Std. bei 20° stehengelassen, ausgeäthert und unter gutem Kühlen mit halbkonz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Die ausgeschiedene substituierte Malonsäure wird mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über NaSO<sub>4</sub> wird unter verminderterem Druck bei 60° gut abgedampft und dann der Rückstand 2½ Std. bei 160° decarboxyliert. Die rohe Säure wird über das Na-Salz, wie sub 3. beschrieben, gereinigt und unter verminderterem Druck rektifiziert, wobei ein farbloses, ziemlich viskoses Öl erhalten wird. Ausbeute 19 g (70%). Sdp. 148–150°/21 Torr;  $n_D^{21} = 1,4328$ ;  $d_4^{24} = 0,8761$ .  $[\alpha]_D^{20} = +9,18^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 10,9$  in Äther);  $[\alpha]_D^{21} = +8,85^\circ \pm 0,05^\circ$  (ohne Lösungsmittel).



Amid. Das Amid der Isopelargonsäure wird nach der unter 3. beschriebenen Technik gewonnen. Plättchen aus Äther/Petroläther, Smp. 91–92°,  $[\alpha]_D^{20} = +10,12^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 6,7$  in Methanol).

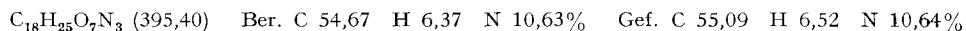


Das Amid der (+)-Isopelargonsäure gibt mit dem Amid der *rac.* Isopelargonsäure keine Depression. Die Smp. und die IR.-Spektren in festem Zustande (KBr) sind ebenfalls identisch.

7. *N*<sup>α</sup>-Formyl-*N*<sup>γ</sup>-Z-D- $\alpha,\gamma$ -diaminobuttersäure (VII). D-Glutaminsäure nach HILLMANN & ELIES<sup>13</sup>) wird nach ADAMSON<sup>14</sup>) in D- $\alpha,\gamma$ -Diaminobuttersäure überführt und anschliessend nach der Vorschrift für das L-Isomere von VOGLER & LANZ<sup>1)</sup> in  $\gamma$ -Stellung über den Kupferkomplex carbobenzoxyliert. Smp. 238–240°.

Formylierung. In einem mit Rührer, Thermometer, Calciumchlorid-Rohr und Tropfrichter versehenen Vierhalskolben werden 500 ml 98–100-proz. Ameisensäure auf 0° abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb 30 Min. unter Röhren 140 ml Essigsäureanhydrid zu. Nun wird 10 Min. bei 0° weitergerührt und dann mit 50,4 g (0,2 Mol) N<sup>γ</sup>-Z-D- $\alpha,\gamma$ -Dab-OH versetzt, welche rasch in Lösung gehen. Diese Lösung wird 30 Min. bei 0° und 1½ Std. bei Raumtemperatur weitergerührt. Man setzt nun 200 g Eis zu, röhrt 1 Std. weiter, filtriert und engt im Vakuum bei 45–50° zu einem zähen Sirup ein. Dieser Rückstand wird mit 100 ml Wasser vermischt und wieder eingedampft. Unter Erwärmung wird der zähe Sirup schliesslich auf dem Dampfbad in 200 ml Essigester gelöst, die heisse Lösung mit Natriumsulfat versetzt, geschüttelt und abfiltriert. Der Rückstand wird mit warmem Essigester nachgewaschen und das Filtrat auf 0° abgekühlt. Nach Animpfen tritt Kristallisation ein. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird die Mischung abgenutscht, der Rückstand mit kaltem Essigester und Äther gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet. Man erhält auf diese Weise 40 g (87%) N<sup>α</sup>-For-N<sup>γ</sup>-Z-D- $\alpha,\gamma$ -Dab-OH. Smp. 97–99°;  $[\alpha]_D^{20} = -12,1^\circ$  ( $c = 2$ , in Dimethylformamid).

8. *N*<sup>α</sup>-Formyl-*N*<sup>γ</sup>-Z-D- $\alpha,\gamma$ -diaminobutyryl-L-threonin-methylester (VIII). 28,8 g (0,1 Mol) N<sup>α</sup>-For-N<sup>γ</sup>-Z-D- $\alpha,\gamma$ -Dab-OH (VII) und 14,6 g (0,11 Mol) L-Thr-OCH<sub>3</sub><sup>1)</sup> werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und unter Kühlen mit 22,2 g Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. Nach 24stdg. Stehen im Eisschrank wird vom Harnstoff abgenutscht, dreimal mit je 10 ml Dimethylformamid nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum bei 70° stark eingeengt und das Konzentrat mit Essigester ausgefällt. Nach 2 Std. wird abgenutscht, gründlich mit Essigester und Äther gewaschen und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 26 g (65%). Smp. 184–186°. Zur Analyse wurde zweimal aus Dimethylformamid/Essigester umkristallisiert und bei 60° getrocknet. Smp. 187–188°;  $[\alpha]_D^{21} = +20,3^\circ$ .



9. *N<sup>γ</sup>-Z-D-α,γ-diaminobutyryl-L-threonin-methylester-hydrochlorid-dihydrat (IX)*. 22 g des Di-peptidesters VIII werden mit 220 ml 2 N methanolischer Salzsäure<sup>15)</sup> übergossen und unter Calciumchlorid-Verschluss bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Dann wird 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird zweimal mit Methanol und zweimal mit Aceton eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Äther kristallisiert. Man erhält auf diese Weise 18 g (75%) Dipeptidester-hydrochlorid-dihydrat IX, welches bei 131–132° sintert und bei 173–174° schmilzt.

$C_{17}H_{26}O_6N_3Cl$ , 2H <sub>2</sub> O	Ber. C 46,41	H 6,88	N 9,55	Cl 8,06%
(439,89)	Gef. „	46,95	„ 6,39	„ 9,72

10. *N<sup>α</sup>-(+)-Isopelargonyl-N<sup>γ</sup>-Z-D-α,γ-diaminobutyryl-L-threonin-methylester (X)*. 14 g (0,032 Mol) des Hydrochlorides IX werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 5,3 ml Triäthylamin versetzt. Nach 10 Min. Stehenlassen bei 0° wird vom Triäthylamin-hydrochlorid abgenutscht und dreimal mit je 5 ml Dimethylformamid nachgewaschen. Im Filtrat werden 5,5 g (+)-Isopelargonsäure (VI) gelöst und die erhaltene Lösung unter Kühlen mit 7,5 g (0,035 Mol) Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. Nach etwa 20 Std. Stehen wird vom Harnstoff abgenutscht und mit Dimethylformamid nachgewaschen. Das Filtrat wird in 700 ml schwach saurem Eiswasser ausgerührt, die Fällung nach 15 Min. abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nun wird das Reaktionsprodukt in 250 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit 1 N Ammoniak und zweimal mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wird unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand aus Essigester mit Äther gefällt. Durch Kristallisation aus Aceton erhält man 12,3 g (75%) N<sup>α</sup>-(+)-Ipel-N<sup>γ</sup>-Z-D-α,γ-Dab-L-Thr-OCH<sub>3</sub>, Smp. 146–147°. Zur Analyse wurde nochmals aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Smp. 145–146°, Sintern bei 122°.  $[\alpha]_D^{21} = +29,4^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

$C_{26}H_{41}O_7N_3$  (507,64) Ber. C 61,51 H 8,16 N 8,28% Gef. C 61,64 H 8,21 N 8,28%

Dieses Dipeptid kann mit der Säurechlorid-Methode in ca. 60-proz. Ausbeute gewonnen werden.

11. *N<sup>α</sup>-(+)-Isopelargonyl-N<sup>γ</sup>-Z-D-α,γ-diaminobutyryl-L-threonin (XI)*. – 10,5 g (0,02 Mol) des Esters X werden in etwa 200 ml Methanol gelöst, die erhaltene Lösung wird innerhalb 4 Std. portionenweise mit total 11,4 ml 2 N Natronlauge versetzt und 4 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird dann filtriert, mit Eisessig auf pH 7 gestellt und im Vakuum auf 50 ml eingeengt. Das Konzentrat wird mit etwa 200 ml 3 N Salzsäure unter Zusatz von Eis ausgerührt. Die schmierige Fällung erstarrt über Nacht im Eisschrank. Nach Filtration wird der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus Essigester kristallisiert. Ausbeute 5,8 g (60%), Smp. 158–160°. Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton/Äther umkristallisiert und 16 Std. bei 50° getrocknet. Smp. 160–161°;  $[\alpha]_D^{21} = +35,2^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol).

$C_{25}H_{39}O_7N_3$  (493,58) Ber. C 60,80 H 7,97 N 8,52% Gef. C 60,61 H 7,84 N 8,77%

Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung der Herren Drs. H. WALDMANN und A. DIRSCHERL ausgeführt.

#### SUMMARY

(+)-6-Methyloctanoic (isopelargonic) acid, the fatty acid component of certain polypeptide antibiotics known as polymyxins, has been synthesized by a new route, starting from (−)-2-methylbutanol-(1). The protected dipeptide N<sup>α</sup>-(+)-Isopelargonyl-N<sup>γ</sup>-benzyloxycarbonyl-D-α,γ-diaminobutyryl-L-threonine, corresponding to the side chain of two structures which have been proposed for polymyxin B<sub>1</sub>, was obtained by known peptide coupling methods.

Chemische Forschungsabteilung  
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel