

## 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

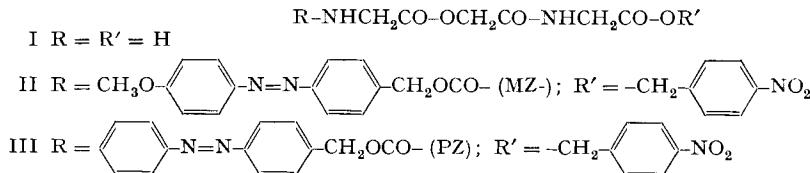
## 258. Synthese geschützter Depsipeptide

von R. SCHWYZER und J. P. CARRIÓN

(6. X. 60)

Die Synthese offenkettiger und cyclischer Depsipeptide<sup>1)</sup> gewinnt mit fortschreitender Erkenntnis der Peptolidstruktur<sup>2)</sup> verschiedener Naturstoffe (Enniatine, Valinomycin, Amidomycin usw.<sup>3)</sup>) immer mehr an Bedeutung. Unser spezielles Interesse an solchen Verbindungen stammt z. T. auch her von theoretischen Überlegungen betreffend Verdoppelungerscheinungen<sup>4)</sup> bei der Synthese cyclischer Peptide.

Angesichts verschiedener vorläufiger Publikationen (leider ohne experimentelle Einzelheiten)<sup>1)</sup><sup>5)</sup> 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-glycin<sup>6)</sup> und p-Nitrobenzylchlorid hergestellt<sup>7)</sup>. Die Abspaltung der Carbo-

<sup>1)</sup> M. M. SCHEMJAKIN, Angew. Chem. 72, 342 (1960).

<sup>2)</sup> D. W. RUSSEL & M. E. BROWN, Biochim. biophysica Acta 38, 382 (1960).

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

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

<sup>5)</sup> H. GIBIAN & K. LÜBKE, Angew. Chem. 72, 523 (1960).

<sup>6)</sup> 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)].

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

benzoxygruppe aus IV gelang mit HBr in Eisessig<sup>8)</sup> sehr gut, wobei sich die p-Nitrobenzylgruppe wegen ihrer Stabilität gegenüber diesem Reagens wieder besonders bewährte<sup>9)</sup>. Das so erhaltene kristallisierte Hydrobromid des Glycyl-glycin-p-nitrobenzylesters (V) wurde nach der allgemeinen Vorschrift von CURTIUS<sup>10)</sup> 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.

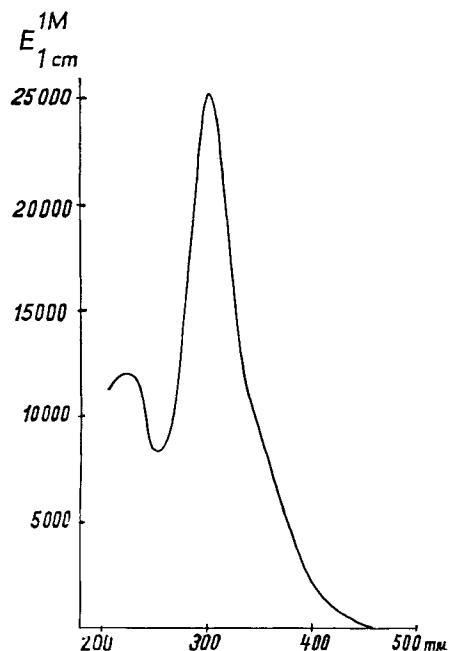


Fig. 1. UV.-Spektrum von Diazoacetyl-glycin-p-nitrobenzylester (VI).  
Lösungsmittel: Alkohol.

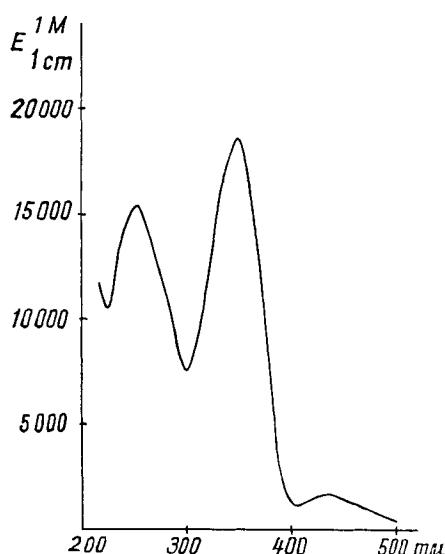


Fig. 2. UV.-Spektrum von *p*-(*p*-Methoxy-phenylazo)-benzyloxy-carbonyl-glycyl-glykolyl-glycin-p-nitrobenzylester (II).  
Lösungsmittel: Alkohol.

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

<sup>8)</sup> D. BEN-ISRAEL & A. BERGER, J. org. Chemistry 17, 1554 (1952); R. SCHWYZER, Helv. 37, 647 (1954).

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

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

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

Im IR.-Spektrum von II (Fig. 3) sind neben den Amid I ( $1600\text{ cm}^{-1}$ )- und Amid II ( $1500\text{--}1520\text{ cm}^{-1}$ )-Banden deutlich die Absorptionen der verschiedenen Esterbanden ( $1690\text{--}1755\text{ cm}^{-1}$ ) zu erkennen. Ihre genaue Zuordnung soll in einer späteren Arbeit angegeben werden.

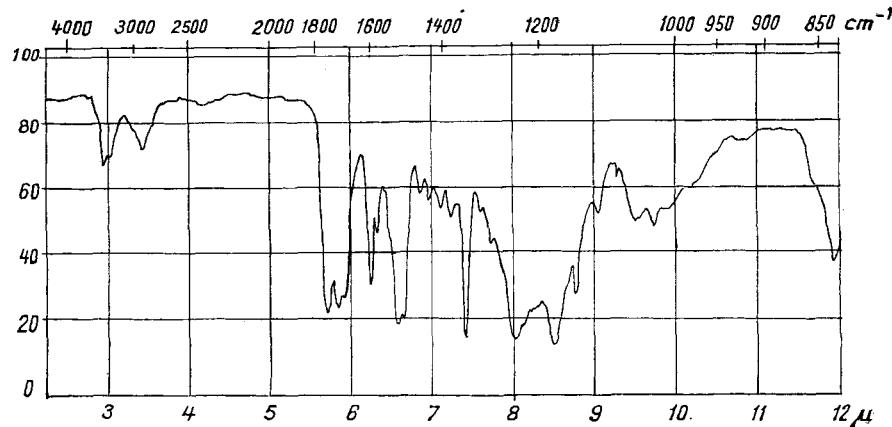
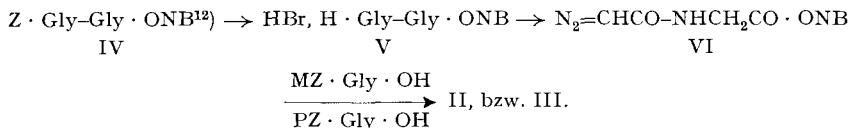


Fig. 3. IR.-Spektrum von *p*-(*p*-Methoxyphenylazo)-benzyloxy-carbonyl-glycyl-glyketyl-glycin-*p*-nitrophenylester (II). Lösungsmittel:  $\text{CHCl}_3$ .



**Experimentelles<sup>13)</sup>.** — *Carbobenzoxy-glycyl-glycin-p-nitrobenzylester* (IV): 5,32 g (0,02 Mol) Carbobenzoxy-glycyl-glycin<sup>6)</sup>, 3,03 g (10,03 Mol) Triäthylamin und 6,48 g (0,03 Mol) *p*-Nitrobenzylbromid, in 60 ml Essigester gelöst, wurden 15 Std. unter Rückfluss erhitzt; dabei entstand langsam eine Fällung von Triäthylamin-hydrobromid. Die Lösung wurde davon noch warm abfiltriert, der Niederschlag mit Essigester gut gewaschen, danach das Filtrat mit 2 N Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Aus Alkohol kristallisierten 6,64 g (83,02%) farbloser Carbobenzoxy-glycyl-glycin-*p*-nitrobenzylester (IV), Smp. 110–111°. Trocknen 4 Std. bei 60° und 0,01 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}_3$  (401,37) Ber. C 56,85 H 4,77 N 10,47% Gef. C 56,83 H 4,99 N 10,54%

*Glycyl-glycin-p-nitrobenzylester-hydrobromid* (V): 5 g Ester IV wurden in 10 ml Eisessig gelöst und dann mit 20 ml ca. 4 N Bromwasserstoff in Eisessig übergossen und mit einem Siedesteinchen versetzt. Nach etwa 2 Std. bei Zimmertemperatur hatte die Entwicklung von Kohlendioxyd aufgehört. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Waschen mit Aceton vom grössten Teile des anhaftenden Benzylbromids befreit; danach wurde er in 30 ml einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff-Chloroform (1:1) und 30 ml Methanol-Wasser (1:1) gelöst. Die Methanol-Wasser-Schicht wurde abgetrennt und noch zweimal mit der gleichen

<sup>12)</sup>  $\text{Z}- = \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCO}-$ ;  $-\text{ONB} = -\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-$ ;  
 $\text{MZ}- = \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2\text{OCO}-$ ;  
 $\text{PZ}- = \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2\text{OCO}-$ .

<sup>13)</sup> Smp. sind nicht korrigiert und wurden in der offenen Kapillare im Ölbad bestimmt.

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 Wassel vermischt und darauf mit 0,6 ml Eisessig versetzt. Das gelb werdende Reaktionsprodukt wurde über Nacht bei 0° stehengelassen. Die Flüssigkeit erstarnte 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-l-glycin-p-nitrobenzylester (II)*: 1,715 g Ester VI und 2,1 g MZ-Glycin<sup>11)</sup><sup>12)</sup> 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-l-glycin-p-nitrobenzylester (III)*: 3,876 g Ester VI und 4,5 g PZ-Glycin<sup>11)</sup><sup>12)</sup> wurden getrennt in Dioxan gelöst, dann zusammengegossen 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 depsipeptides.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich