

- [1] a) H. Eckert, Y. Kiesel, C. Seidel, C. Kaulberg, H. Brinkmann, 5th USSR-FRG Symposium on Chemistry of Peptides and Proteins, Odessa (UdSSR), 16.-21. Mai 1985; b) H. Eckert, C. Seidel, 1st German-Japanese Symposium on Peptide Chemistry (Akabori Conference), Grainau, 12.-13. Juni 1985.
- [2] a) E. Wünsch in Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 15, Thieme, Stuttgart 1974; b) A. Hubbuch, *Kontakte* 1979, Nr. 3, S. 14; c) E. E. Bülesbach, *ibid.* 1980, Nr. 1, S. 23.
- [3] a) F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. Chytil, *Chem. Ber.* 101 (1968) 3623; b) D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, L. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1969; c) L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* 97 (1985) 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 510.
- [4] Wir schlagen Fem als Abkürzung für Ferrocenylmethyl vor.
- [5] H. Eckert, G. Fabry, Y. Kiesel, G. Raudaschl, C. Seidel, *Angew. Chem.* 95 (1983) 894; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 881; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 1291.
- [6] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DCCl = Dicyclohexylcarbodiimid, Tcbo = 2,2,2-Trichlor-*tert*-butoxycarbonyl [2b], Z = Benzyloxycarbonyl.
- [7] Die Peptid-Derivate **4** aus Tabelle 2 haben in Hexan/Essigester (3:1)  $R_f$ -Werte von 0.35 bis 0.7 (auf DC-Platte Kieselgel 60).

## Synthese des all-L-konfigurierten Cyclotetradepsipeptids *cyclo*[L-Val-L-Lac-L]2 nach dem kombinierten Schutz-/Aktivierungsverfahren mit der 2,4-Bis(methylthio)phenoxy carbonyl-Gruppe\*\*

Von Horst Kunz\* und Hans-Jürgen Lasowski  
Professor Rolf C. Schulz zum 65. Geburtstag gewidmet

Die natürlichen cyclischen Depsipeptide zeichnen sich durch selektives Komplexierungsvermögen und antibiotische Eigenschaften aus<sup>[1]</sup>. Da ihre Biosynthese<sup>[2]</sup> von der Peptid abweicht, sind sie durch gentechnologische Verfahren nicht zugänglich. Der schwierigste Schritt der chemischen Depsipeptidsynthese ist die Cyclisierung. Besonders beim Ringschluß zu den kleineren Cyclodepsipeptiden hängt der Erfolg stark von der Konfiguration der Bausteine ab, wie Shemyakin et al.<sup>[3]</sup> an mehreren Tetradepsipeptiden **1** aus N-Methylvalin und  $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure gezeigt haben. Die Ausbeuten lagen bei 40-75%, sofern mindestens einer der vier Bausteine eine an-

### H-MeVal-Hyiv-MeVal-Hyiv-OH **1**

dere Konfiguration als die übrigen hat. Das all-D-konfigurierte Diastereomer von **1** ließ sich dagegen nur in 8% Ausbeute cyclisieren. Noch geringer ist die Neigung zur Cyclisierung trotz entgegengesetzter Konfiguration der Bausteine, wenn die Aminosäure-Bausteine in **1** keine N-Methylgruppen enthalten. Das entsprechende Cyclotetradepsipeptid entstand nur in 6% Ausbeute<sup>[3]</sup>. In der Natur werden aber dennoch Cyclotetradepsipeptide ohne N-Methylgruppen gebildet, z. B. *cyclo*[L-Hyiv-L-Ile-Hyiv-D-*allo*-Ile-L], und das sogar über all-L-konfigurierte Vorstufen<sup>[4]</sup>.

Bei Arbeiten an neuen Methoden der Depsipeptidsynthese<sup>[5]</sup> haben wir jetzt ein Konzept für die chemische Cyclisierung auch solcher Tetradepsipeptide wie **2** entwickelt, die nur gleichkonfigurierte Bausteine und keine N-Methylgruppen enthalten.



**2**

**3**

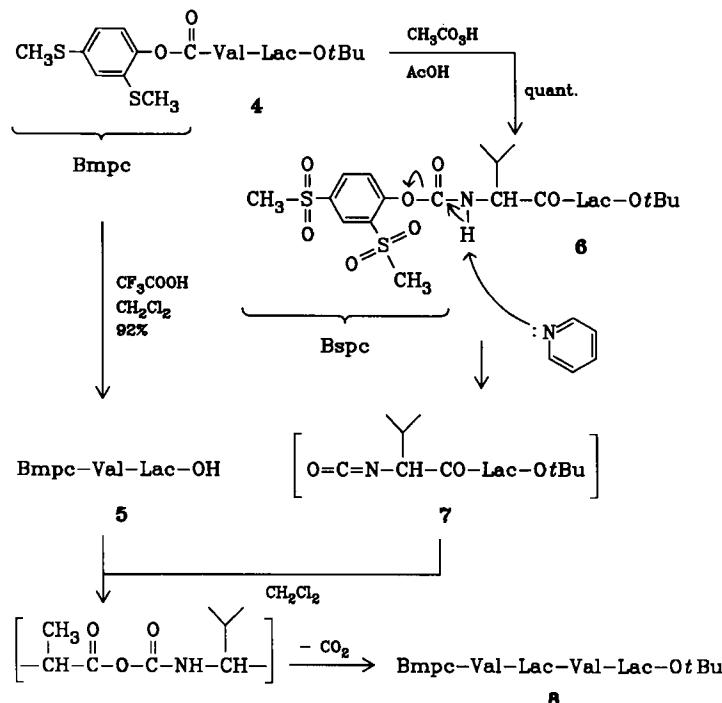
[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. H.-J. Lasowski  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Diesen Ringschluß, bei dem beide oben genannten, erschwerenden Faktoren zusammen treffen, erreichen wir mit der aktivierbaren 2,4-Bis(methylthio)phenoxy carbonyl(Bmpc)-Aminoschutzgruppe. Sie wird über den Chlorameisensäure-2,4-bis(methylthio)phenylester in die Aminosäuren eingeführt, wie dies für die 4-Methylthiophenoxy carbonyl(Mtpc)-Gruppe schon beschrieben worden ist<sup>[6]</sup>. Auch die Verknüpfung der Bmpc-Aminosäuren mit L-Milchsäure geschieht analog dem dort angegebenen Verfahren<sup>[6]</sup> mit Benzolsulfonylchlorid<sup>[7]</sup>.

Die Bmpc-Gruppe des geschützten Didepsipeptids **4** ist stabil gegen Trifluoressigsäure in Dichlormethan, so daß der *tert*-Butylester selektiv unter Bildung von **5** gespalten werden kann. Mit wasserfreier Peressigsäure in Eisessig<sup>[8]</sup> (10%) kann die Bmpc-Gruppe in **4** zur 2,4-Bis(methylsulfonyl)phenoxy carbonyl(Bspc)-Gruppe in **6** aktiviert werden (Schema 1).

Bereits mit Pyridin wird aus der Bspc-Gruppe 2,4-Bis(methylsulfonyl)phenol eliminiert; **6** geht dabei in das Isocyanat **7** über. Wird **7** in Gegenwart der zu verknüpfenden Carboxykomponente **5** freigesetzt, so reagiert diese direkt mit **7** über das gemischte Carbonsäure-carbaminsäure-anhydrid zum gewünschten geschützten Tetradepsipeptid **8**.

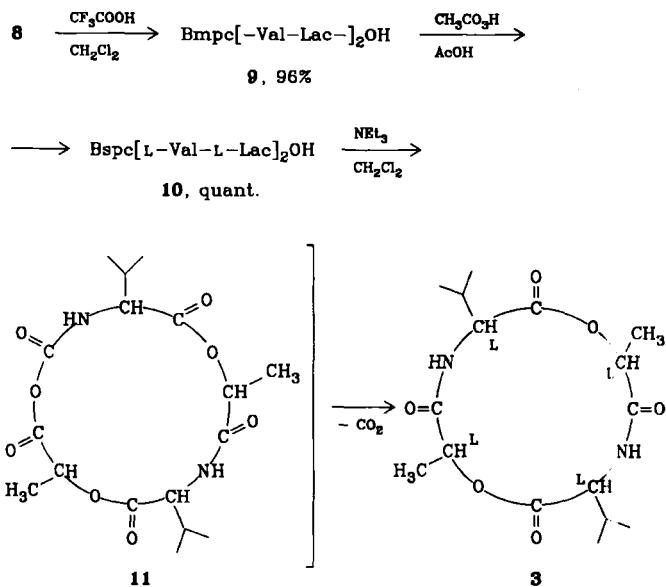


Schema 1. Reaktionsbedingungen: 20 mmol **5** und 20 mmol **6** in 160 mL wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/32 mL wasserfreiem Pyridin, Molekularsieb 4 Å, Raumtemperatur, präparative HPLC in Petrolether/Essigester (4:1). **8** entsteht in 57% Ausbeute (bezogen auf **5**).

Die von uns früher verwendete Mtpc-Gruppe<sup>[6]</sup> zeigte hier den Nachteil, daß zur Eliminierung aus der Sulfonyl(Mspc)-Form Triethylamin benötigt wird, das teilweise auch die nicht-aktivierte Mtpc-Gruppe angreift. Die so gewonnenen Depsipeptide enthielten nicht abtrennbare niedrigere Homologe (nachweisbar nur durch analytische HPLC). Mit dieser Gruppe gelang daher keine Cyclisierung.

Zur Cyclisierung wird **8** mit Trifluoressigsäure C-terminal zu **9** deblockiert und dieses dann mit wasserfreier Peressigsäure an der N-terminalen Schutzgruppe zu **10** aktiviert (Schema 2). In verdünnter Dichlormethanolösung wird

aus **10** mit Triethylamin das Disulfonylphenol eliminiert. Das entstehende Isocyanat reagiert intramolekular zum cyclischen gemischten Anhydrid **11** (nicht isoliert). Durch Eliminierung von  $\text{CO}_2$  bildet sich das gewünschte Cyclotetrapeptid **3**, das erste synthetisch gewonnene, das nur aus gleichkonfigurierten Bausteinen besteht und keine *N*-Methylgruppen enthält. Daß die Verbindung **3**, die nach den Erfahrungen von Shemyakin et al.<sup>[3]</sup> kaum zugänglich sein sollte, nach Schema 2 hergestellt werden kann, führen



Schema 2. Bedingungen: 0.25 mmol **10** in 200 mL wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 50 mL wasserfreiem  $\text{NEt}_3$ , Molekularsieb 4 Å, 20 d, Raumtemperatur, Chromatographie in Petrolether/Essigester (2:1). **3** entsteht in 33% Roh- und 11% Reinausbeute.

wir unter anderem darauf zurück, daß sich zunächst **11** mit dem weniger gespannten vierzehngliedrigen Ring bildet. In **11** sind die zu verknüpfenden Enden bereits vorgeordnet, so daß unter spontanem  $\text{CO}_2$ -Austritt der Zwölfring entsteht. Aus Chloroform/Petrolether erhält man **3** farblos und laut HPLC (Heptan/Essigester 85:15) rein ( $[\alpha]_{D}^{22} -32.4$  ( $c=0.08$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); FD-MS:  $m/z$  342 ( $M^+$ )). Im 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum<sup>[9]</sup> ergeben alle Protonenarten (mit Ausnahme der diastereotopen Valin-Methylprotonen) nur ein Signal. Danach ist eine Epimerisierung des aktivierten L-Milchsäure-Bausteins im cyclischen gemischten Anhydrid **11** unwahrscheinlich, denn sie sollte sich durch das NMR-Spektrum von **3** nachweisen lassen.

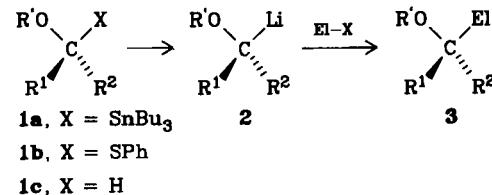
Eingegangen am 3. September.  
ergänzte Fassung am 8. Oktober 1985 [Z 1450]

- [1] Übersicht: Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, *Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. Two* 6 (1976) 219.
- [2] J. E. Walker, S. Otani, D. Perlman, *FEBS Lett.* 20 (1972) 162.
- [3] M. M. Shemyakin, Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. V. Evstratov, J. J. Michaleva, G. D. Ryabova, *Zh. Obshch. Khim.* 42 (1972) 2320.
- [4] R. O. Okotore, D. W. Russell, *Experientia* 27 (1971) 380.
- [5] H. Kunz, H.-G. Lerchen, *Angew. Chem.* 96 (1984) 798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 808.
- [6] H. Kunz, K. Lorenz, *Angew. Chem.* 92 (1980) 953; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 932.
- [7] M. M. Shemyakin, *Angew. Chem.* 71 (1959) 741.
- [8] R. Criegee in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 8, Thieme, Stuttgart 1952, S. 41.
- [9] 3: 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 7.88$  (d,  $J=9$  Hz, 2 H, NH), 5.23 (q,  $J=7$  Hz, 2 H,  $\alpha$ -CH (Lac)), 4.19 (t,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\alpha$ -CH (Val)), 2.05-2.20 (2 H, unter  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ -Signalen,  $\beta$ -CH (Val)), 1.50 (d,  $J=7$  Hz, 6 H,  $\epsilon$ -CH (Lac)), 0.94 (2 x d,  $J=7$  Hz, 12 H, CH<sub>3</sub> (Val)).

## $\alpha$ -Deprotonierung eines $\alpha$ -chiralen 2-Alkenylcarbamats unter Retention und Lithium-Titan-Austausch unter Inversion – zur Homoaldol-Reaktion unter 1,3-Chiralitätsübertragung\*\*

Von Dieter Hoppe\* und Thomas Krämer  
Professor Hans Musso zum 60. Geburtstag gewidmet

Chirale 1-Oxy-alkyllithium-Verbindungen **2** ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl, H}$ ) sind konfigurationsstabil<sup>[1]</sup> und ihre Substitution mit Elektrophilen zu **3** verläuft unter Retention. Zur stereospezifischen Darstellung von **2** bewährte sich der Zinn-Lithium-Austausch<sup>[1]</sup> in Stannanen **1a**. Im Gegensatz dazu ist die reduktive Spaltung von Monothioketalen oder -acetalen<sup>[2]</sup> **1b** zu **2** von Racemisierung oder Epimerisierung begleitet, da als Zwischenstufen Radikale mit niedriger Inversionsbarriere auftreten. Der einfachste denkbare Weg – die stereospezifische Deprotonierung von **1c** ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}$ ) – erscheint wegen der unzureichenden kinetischen Acidität von **1c** wenig erfolgversprechend. Zwar erhöhen mesomeriefähige Gruppen (z. B.  $\text{R}^1 = \text{Phenyl oder Vinyl}$ ) die CH-Acidität von **1c**, doch bringen sie zugleich die Gefahr der Racemisierung von **2** mit sich, weil sie auch die Planarisierung und die Dissoziation in Ionenpaare begünstigen. Wir haben nun die  $\alpha$ -Deprotonierung des optisch aktiven,  $\alpha$ -chiralen 2-Alkenylcarbamats **5**<sup>[3]</sup> sowie den nachfolgenden Lithium-Titan-Austausch und die Carbonyladdition untersucht und berichten über erstaunliche Ergebnisse.



Das aus dem Allylalkohol (+)-(R)-**4**<sup>[4a]</sup> gewonnene *N,N*-Diisopropylcarbamat (−)-(R)-**5**<sup>[5]</sup> wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert (Ether/Hexan, 0.95 Äquiv. *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA), 7 h bei  $-78^\circ\text{C}$ )<sup>[3b]</sup> und die intermediäre Lithiumverbindung **6** mit 2-Methylpropanal **7a** abgefangen. Dabei entstanden<sup>[6]</sup> (25% der Ausgangssubstanz (−)-(R)-**5**, 68% ee<sup>[7]</sup> wurden zurückgewonnen) das optisch aktive (*Z*)-*anti*-Addukt (−)-**8a** (Ausbeute 24%, 52% ee<sup>[7,8]</sup>) und das (*Z*)-*syn*-Isomer (−)-**9a** (Ausbeute 29%,  $\geq 25\%$  ee<sup>[7,8]</sup>).

In einem weiteren Experiment wurde vor der Aldehyd-Zugabe – unter sonst gleichen Bedingungen – das „Kation“ Li mit 1.1 Äquivalenten Chlor-tris(diethylamino)titan<sup>[9,10]</sup> (2 h bei  $-78$  bis  $-70^\circ\text{C}$ ) gegen Ti ausgetauscht. Bei der Addition von **7** an die Titanverbindung **10** entstand als

[\*] Prof. Dr. D. Hoppe

Institut für Organische Chemie der Universität  
Olshausenstraße 40, D-2300 Kiel 1

T. Krämer

Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[\*\*] Metallierte Stickstoff-Derivate der Kohlensäure in der organischen Synthese, 31. Mitteilung. – Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 30. Mitteilung: D. Hoppe, C. Gonschorrek, E. Egert, D. Schmidt, *Angew. Chem.* 97 (1985) 706; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 700.