

Hilfe der zweiten Massenstrom-Kontrolleinheit wurde dieser Gasstrom mit Stickstoff verdünnt, um die gewünschte Konzentration des Analyten einzustellen, die zwischen 800 und 4000 ppm variiert wurde. Alle Messungen wurden viermal wiederholt, wobei die Abweichungen der Meßwerte kleiner 5% waren. Alle experimentellen Daten wurden mit einem Korrekturfaktor  $A$  multipliziert, um den verschiedenen relativen Molekülmassen ( $MW$ ) der Analyten Rechnung zu tragen [Gl. (1)]. Als Bezug für die Korrekturfaktoren wurde Methanol gewählt, der Analyt mit der niedrigsten relativen Molekülmasse.

$$f_{\text{norm}} = f_{\text{exp}} A \quad \text{wobei } A = MW_{\text{Methanol}} / MW_{\text{Analyt}} \quad (1)$$

Eingegangen am 5. Februar 1999 [Z13003]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2377–2380

**Stichwörter:** Alkohole • Cavitanden •  $\pi$ -Wechselwirkungen • Sensoren • Wasserstoffbrücken

korrektur. Die aliphatischen Ketten waren stark statisch fehlgeordnet, und es wurden einige geometrische Einschränkungen eingeführt. Auch die Gastmoleküle waren fehlgeordnet, und zwar über zwei oder drei Orientierungen mit gleicher Besetzungszahl. Alle Nichtwasserstoffatome mit Ausnahme der fehlgeordneten Alkylketten und Gastmoleküle wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden auf berechneten Positionen nach dem Reitermodell mitgeführt (1368 Parameter). Endgültige  $R$ -Werte:  $R1 = 0.093$ ,  $wR2 = 0.2576$  mit  $GOF = 1.219$ ; Restelektronendichte  $0.97 / -0.88 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ ; Geometrieberechnungen mit PARST97 (M. Nardelli). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-111939“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[13] *Handbook of Chemistry and Physics*, 54. Aufl., CRC Press, Cleveland, **1973–1974**, S. D162–D181.

- [1] Aktuelle Übersicht: *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, Nr.5.  
 [2] a) F. C. J. M. Van Veggel in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, D. N. Reinhoudt), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 171–185; b) F. L. Dickert, A. Haunschild, *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 887–895; c) K. D. Schierbaum, W. Göpel, *Synth. Met.* **1993**, *61*, 37–45; d) F. L. Dickert, U. P. A. Bäuml, G. K. Zwissler, *Synth. Met.* **1993**, *61*, 47–52; e) K. D. Schierbaum, T. Weiss, E. U. Thoden van Velzen, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, W. Göpel, *Science* **1994**, *265*, 1413–1415.  
 [3] J. Janata, *Principles of Chemical Sensors*, Plenum, New York, **1989**, S. 55–80; siehe auch R. Schumacher, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 347–361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 329–343.  
 [4] a) J. Hartmann, J. Hauptmann, S. Levi, E. Dalcanele, *Sens. Actuators B* **1996**, *35–36*, 154–157; b) A. Arduini, A. Casnati, E. Dalcanele, A. Pochini, F. Ugozzoli, R. Ungaro in *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going* (Hrsg.: R. Ungaro, E. Dalcanele), Kluwer, Dordrecht, **1999**, S. 67–94 (*NATO ASI Ser. C* **1999**, 527).  
 [5] E. Dalcanele, P. Jacopozzi, F. Ugozzoli, G. Mann, *Supramol. Chem.* **1998**, *9*, 305–316.  
 [6] a) T. Lippmann, H. Wilde, E. Dalcanele, L. Mavilla, G. Mann, U. Heyer, S. Spera, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 235–242; b) P. Jacopozzi, E. Dalcanele, S. Spera, L. A. J. Christoffels, D. N. Reinhoudt, T. Lippmann, G. Mann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 671–677.  
 [7] D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229–2237.  
 [8] R. A. McGill, M. H. Abraham, J. W. Grate, *CHEMTECH* **1994**, 27–37.  
 [9] J. W. Grate, S. J. Patrash, M. H. Abraham, C. My Du, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 913–917.  
 [10] a) M. D. Joesten, L. J. Schaad, *Hydrogen Bonding*, Marcel Dekker, New York, **1974**; b) T. Gramstad, *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1337–1346; c) E. M. Armett, E. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4052–4053.  
 [11] Antwortsignale, die ausschließlich auf disperse Wechselwirkungen zurückzuführen sind, korrelieren mit den Siedepunkten der Analyten und den Verteilungskoeffizienten  $K_p$ ; S. J. Patrash, E. T. Zellers, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2055–2066; E. Dalcanele, J. Greenblatt in *Sensors and Microsystems* (Hrsg.: C. Di Natale, A. D'Amico), World Scientific, Singapore, **1996**, S. 30–34.  
 [12] Kristallstrukturanalyse: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer mit  $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ); Datenerhebung und -verfeinerung für  $\text{C}_{81}\text{H}_{111}\text{O}_{10}\text{Br}_4\text{P} \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  bei 295 K; transparenter Einkristall mit den Abmessungen  $0.20 \times 0.40 \times 0.5 \text{ mm}$ ; triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$  (Nr. 2),  $a = 24.425(5)$ ,  $b = 23.603(5)$ ,  $c = 15.364(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 105.41(2)$ ,  $\beta = 92.14(2)$ ,  $\gamma = 97.31(2)^\circ$ ,  $V = 8446(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $M_r = 1641.42$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.290 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu = 2.9344 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 140^\circ$ ; 29701 gemessene Reflexe ( $\pm h$ ,  $\pm k$ ,  $\pm l$ ), davon 28561 unabhängig ( $R_{\text{int}} = 0.035$ ) und 11466 verwendet ( $F_o > 4\sigma(F_o)$ ). Strukturlösung mit Direkten Methoden (SIR92; A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardini, G. Polidori, *J. Appl. Crystallogr.* **1974**, *27*, 435–436), Verfeinerung gegen  $F^2$  (SHELX96; G. M. Sheldrick, Göttingen), Lorentz- und Polarisationskorrektur, keine Absorptions-

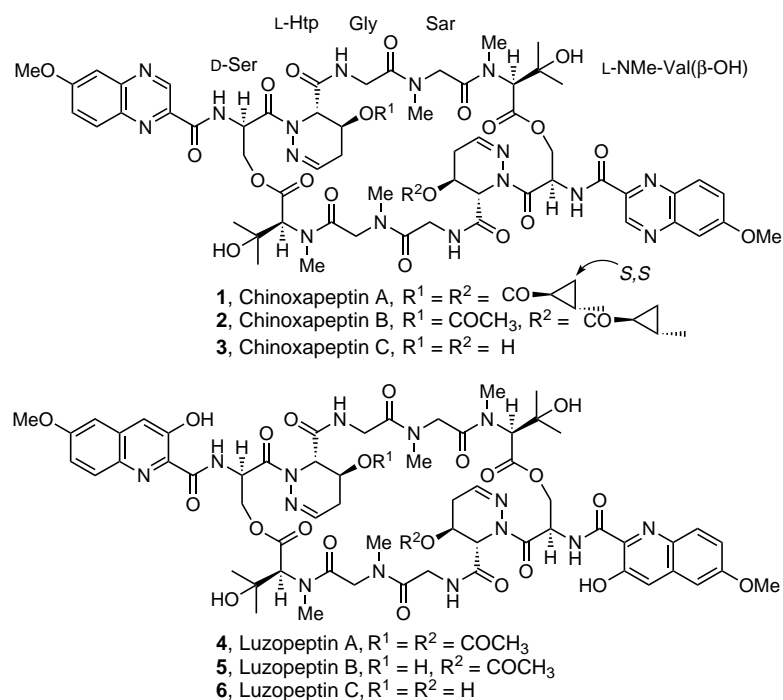
## Totalsynthese von Chinoxapeptin A – C: Bestimmung der absoluten Konfiguration\*\*

Dale L. Boger,\* Mark W. Ledebøer, Masaharu Kume und Qing Jin

Die Chinoxapeptine A und B (**1** bzw. **2**) sind neuartige Chromodepsipeptide, die aus einer norcardioformen Actinomycete unbestimmter Morphologie isoliert worden sind, die aus einer im Denali National Park in Alaska gefundenen Rindenscheibe von *Betula papyrifera* erhalten wurde.<sup>[1]</sup> Sie sind bei der Fa. Merck im Verlauf eines Screenings mikrobieller Extrakte auf Inhibitoren für die reverse Transkriptase (RT) von HIV-1 isoliert worden und erwiesen sich als wirksame Inhibitoren sowohl für HIV-1-RT als auch für HIV-2-RT. Es ist von besonderer Bedeutung, daß diese beiden Verbindungen darüber hinaus wirksam gegen zwei Einzelmутanten von HIV-1-RT sowie gegen eine Doppelmутante von HIV-1-RT sind, die für die steigende klinische Resistenz gegenüber kürzlich eingeführten RT-Inhibitoren verantwortlich ist.<sup>[2]</sup> Bisherige Strukturuntersuchungen an den Chinoxapeptinen führten zu den zweidimensionalen Strukturen **1** und **2**, erlaubten aber keine Aussage über deren relative oder absolute Konfiguration. Die nahe strukturelle Verwandtschaft zu den Luzopeptinen A–C (**4–6**),<sup>[3]</sup> deren

[\*] Prof. D. L. Boger, Dr. M. W. Ledebøer, Dr. M. Kume, Dr. Q. Jin  
 Department of Chemistry and  
 The Skaggs Institute for Chemical Biology  
 The Scripps Research Institute  
 10550 North Torrey Pines Road  
 La Jolla, CA 92037 (USA)  
 Fax: (+1) 858-784-7550  
 E-mail: boger@scripps.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA41101), vom Skaggs Institute for Chemical Biology und durch ein NIH-Postdoc-Stipendium (GM1876, M.W.L.) gefördert. M.K. dankt der Shionogi & Co. Ltd. für die Gewährung eines Sabbatjahres. Wir danken Dr. G. M. Salituro (Merck) für die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von natürlichem **1** und **2**.

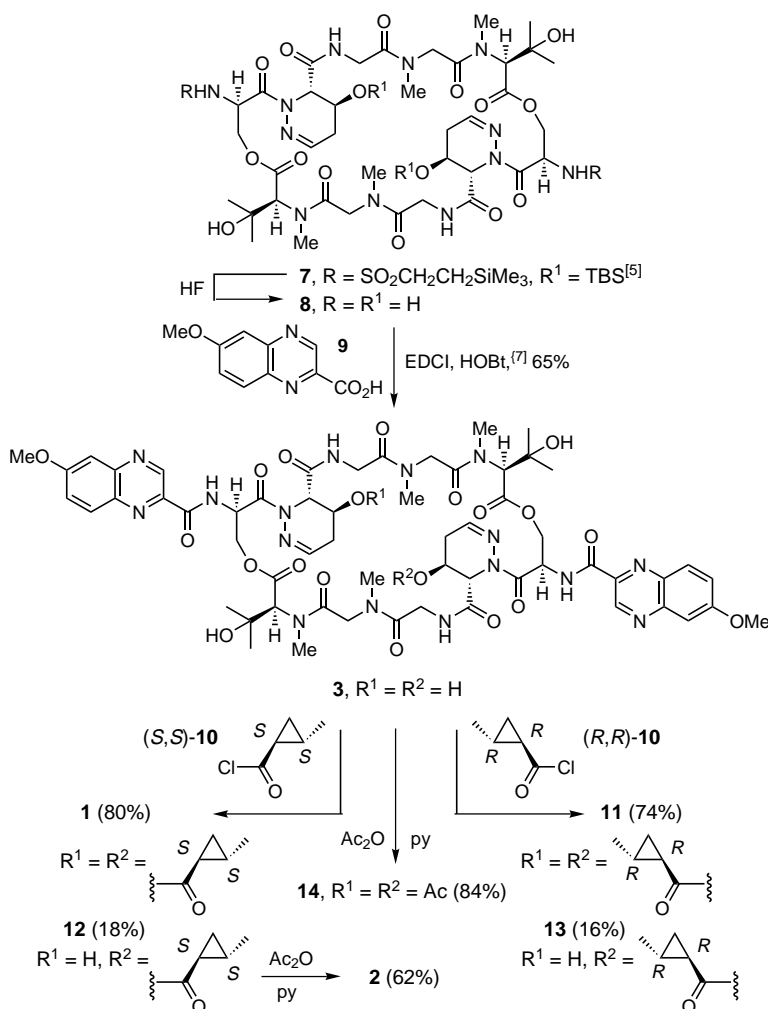


Strukturen von Clardy und Arnold röntgenographisch aufgeklärt<sup>[4]</sup> und durch Totalsynthese bestätigt wurden,<sup>[5]</sup> läßt vermuten, daß die Chinoxapeptine innerhalb des symmetrischen Decadepsipeptids die gleiche absolute Konfiguration aufweisen. Die absolute Konfiguration des ungewöhnlichen Acylsubstituenten der L-(4*S*)-Hydroxy-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-carbonsäure(L-Htp)-Untereinheit,<sup>[6]</sup> der 2-Methylcyclopropancarbonsäure-Gruppe, war dagegen nicht bekannt.

Wir beschreiben hier die ersten Totalsynthesen von Chinoxapeptin A und B (**1** bzw. **2**) sowie von deren Synthesestufe **3**, die in Analogie zu den Luzopeptinen als Chinoxapeptin C bezeichnet wird. Diese Totalsynthesen bestätigen die Cyclodecadepsipeptid-Struktur und -Konfiguration sowie die absolute 1*S*,2*S*-Konfiguration des L-Htp-Acylcyclopropan-Substituenten. Angesichts der Tatsache, daß die Luzopeptine und die Chinoxapeptine das gleiche Cyclodecadepsipeptid enthalten und sich ausschließlich in der Struktur des Chromophors und des L-Htp-Acylsubstituenten unterscheiden, wurden als Schlüsselemente für die Synthese die Einführung des Chromophors im vorletzten Schritt und die L-Htp-Alkohol-Acylierung im letzten Schritt vorgesehen, was die divergente Synthese der Luzopeptine<sup>[5]</sup> und der Chinoxapeptine ausgehend von einer gemeinsamen fortgeschrittenen Vorstufe ermöglichte.

Die bei unseren neueren Totalsynthesen von Luzopeptin A–C entdeckte, gleichzeitige Abspaltung der SES-<sup>[7]</sup> und der TBS-Schutzgruppe<sup>[7]</sup> vom Cyclodecadepsipeptid **7**<sup>[5]</sup> mit HF (rein, 2–3 mL, 100  $\mu\text{L}$  Anisol pro 5–10 mg, 0 °C, 1.5 h) führte zu **8**,

das sofort mit 6-Methoxychinoxalin-2-carbonsäure **9**<sup>[8]</sup> (4 Äquiv. EDCI,<sup>[7]</sup> 5 Äquiv. HOBt,<sup>[7]</sup> DMF, 0–25 °C, 6 h, 65 % Gesamtausbeute) zu Chinoxapeptin **3** umgesetzt wurde (Schema 1). Chinoxapeptin **3** wurde sowohl mit (*S,S*)-**10**<sup>[9]</sup> als auch mit (*R,R*)-**10**<sup>[9]</sup> zu Chinoxapeptin A **1** bzw. zu dessen nichtnatürlichem Cyclopropan-Diastereomer **11** acyliert. Die spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften des Naturstoffs<sup>[2]</sup> und die des Syntheseprodukts **1** mit dem (1*S*,2*S*)-2-Methylcyclopropancarbonsäure-Substituenten stimmten überein und unterschieden sich von denen des nichtnatürlichen, durch Derivatisierung mit (*R,R*)-**10** erhaltenen Diastereomers **11** (Tabelle 1). Die Unterschiede in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **1** und **11** waren gering und betreffen lediglich die chemischen Verschiebungen der Cyclopropan- ( $\delta = 0.94/0.62$  bzw.  $0.87/0.72$ ) und der Gly- $\alpha$ -Protonen ( $\delta = 4.02$  bzw.  $3.98$ ); die chemischen Verschiebungen der Cyclopropan-Protonen sind eindeutig aussagekräftiger (Tabelle 1). Durch die starre Konformation des Decadepsipeptids ist der L-Htp-Acylsubstituent direkt über dem Gly- $\alpha$ -Zentrum angeordnet, wodurch



Schema 1.

Tabelle 1. Strukturdaten für **1–3** und **11–14**.

**1:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.45$  (Aluminiumoxid; EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96);  $[\alpha]_D^{20} = +11$  ( $c=0.095$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta=9.60$  (s, 2H), 9.00 (d, 2H,  $J=6.3$  Hz), 8.95 (d, 2H,  $J=6.7$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J=10.0$  Hz), 7.44 (m, 4H), 6.97 (d, 2H,  $J=3.7$  Hz), 5.81 (m, 2H), 5.69 (m, 2H), 5.61 (d, 2H,  $J=16.6$  Hz), 5.52 (dd, 2H,  $J=1.1$ , 11.0 Hz), 5.46 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.44 (dd, 2H,  $J=5.9$ , 17.7 Hz), 4.42 (d, 2H,  $J=11.0$  Hz), 4.02 (d, 2H,  $J=16.2$  Hz), 4.00 (s, 6H), 3.52 (d, 2H,  $J=16.2$  Hz), 3.25 (s, 6H), 2.94 (s, 6H), 2.59 (dd, 2H,  $J=4.1$ , 18.8 Hz), 2.21 (br. d, 2H,  $J=18.8$  Hz), 1.34–1.29 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.09 (d, 6H,  $J=5.5$  Hz), 1.03 (s, 6H), 0.94 (m, 2H), 0.62 (ddd, 2H,  $J=3.7$ , 7.2, 7.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta=173.1$ , 170.7, 169.1, 169.0, 168.0, 167.1, 163.1, 162.2, 145.9, 143.9, 141.2, 141.0, 136.5, 130.4, 124.6, 106.7, 72.2, 63.7, 61.4, 60.7, 57.0, 56.0, 52.3, 49.0, 42.0, 34.8, 32.5, 29.7, 28.8, 26.2, 25.5, 21.2, 17.7, 17.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3385$ , 3316, 2927, 2851, 1730, 1674, 1644, 1513, 1489, 1417, 1293, 1220, 1161, 1022, 840 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (2,5-Dihydroxybenzoesäure, DHB):  $m/z$ : 1499.5844 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>68</sub>H<sub>84</sub>N<sub>16</sub>O<sub>22</sub>: 1499.5920)

**2:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.53$  (Aluminiumoxid; EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96);  $[\alpha]_D^{20} = +36$  ( $c=0.014$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta=9.60$  (zwei s, 2H), 9.00 (d, 1H,  $J=6.1$  Hz), 8.97 (d, 1H,  $J=6.1$  Hz), 8.96 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 8.88 (d, 1H,  $J=6.2$  Hz), 7.81 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.80 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.45 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.99 (d, 1H,  $J=3.5$  Hz), 6.97 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz), 5.81 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.63 (d, 1H,  $J=16.6$  Hz), 5.62 (d, 1H,  $J=16.6$  Hz), 5.53 (d, 2H,  $J=11.4$  Hz), 5.51 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 (dd, 1H,  $J=6.2$ , 17.9 Hz), 4.45–4.39 (m, 3H), 4.01 (two d, 2H,  $J=16.7$ , 16.7 Hz), 3.53 (d, 2H,  $J=16.7$  Hz), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.23 (br. s, 1H), 3.19 (br. s, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.24–2.18 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.36–1.31 (m, 2H), 1.10 (d, 3H,  $J=5.7$  Hz), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.65 (m, 1H); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3384$ , 3317, 2924, 2850, 1733, 1683, 1635, 1506, 1418, 1290, 1221, 1162, 1020, 834 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1459.5559 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>65</sub>H<sub>80</sub>N<sub>16</sub>O<sub>22</sub>: 1459.5531)

**3:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.45$  (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8/92);  $[\alpha]_D^{20} = -66$  ( $c=0.18$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta=9.59$  (s, 2H), 9.11 (d, 2H,  $J=5.9$  Hz), 8.85 (d, 2H,  $J=5.2$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $J=10.0$  Hz), 7.45 (m, 4H), 7.04 (br. s, 2H), 5.79 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.44 (d, 2H,  $J=16.2$  Hz), 5.23 (d, 2H,  $J=11.0$  Hz), 5.17 (s, 2H), 4.63 (dd, 2H,  $J=3.3$ , 11.1 Hz), 4.43 (dd, 2H,  $J=5.6$ , 18.4 Hz), 4.25 (s, 2H), 4.09 (d, 2H,  $J=18.4$  Hz), 4.00 (s, 6H), 3.71 (d, 2H,  $J=16.7$  Hz), 3.20 (s, 6H), 3.11 (br. s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.45 (dd, 2H,  $J=3.0$ , 17.3 Hz), 2.34 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.06 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta=169.7$ , 169.5, 169.3, 169.2, 168.0, 163.1, 162.2, 145.9, 143.9, 142.6, 141.0, 136.5, 130.5, 124.5, 106.7, 72.1, 65.1, 61.7, 61.0, 58.6, 56.0, 52.5, 49.7, 42.3, 35.0, 33.2, 29.6, 28.9, 28.2, 25.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3375$ , 2929, 1725, 1688, 1661, 1621, 1511, 1487, 1416, 1296, 1008, 891 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1335.5053 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>58</sub>H<sub>72</sub>N<sub>16</sub>O<sub>20</sub>: 1335.5006)

**11:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.5$  (Aluminiumoxid; CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96);  $[\alpha]_D^{20} = +54$  ( $c=0.03$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta=9.59$  (s, 2H), 8.97 (d, 2H,  $J=6.2$  Hz), 8.86 (d, 2H,  $J=5.8$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J=10.0$  Hz), 7.44–7.42 (m, 4H), 6.99 (br. d, 2H), 5.82 (d, 2H,  $J=6.2$  Hz), 5.68 (br. s, 2H), 5.62 (d, 2H,  $J=16.4$  Hz), 5.54 (d, 2H,  $J=11.3$  Hz), 5.45 (br. s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H,  $J=17.8$ , 6.2 Hz), 4.40 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz), 4.00 (s, 6H), 3.98 (d, 2H,  $J=11.6$  Hz), 3.51 (d, 2H,  $J=16.8$  Hz), 3.27 (s, 6H), 2.95 (s, 6H), 2.59 (dd, 2H,  $J=18.5$ , 3.8 Hz), 2.23 (br. d, 2H,  $J=18.5$  Hz), 1.37–1.31 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.08 (d, 6H,  $J=5.8$  Hz), 1.04 (s,

6H), 0.87 (m, 2H), 0.72 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta=173.2$ , 170.7, 169.1, 169.0, 168.0, 167.3, 163.1, 162.2, 145.9, 143.9, 141.2, 141.0, 136.5, 130.4, 124.6, 106.7, 72.2, 63.7, 61.6, 60.7, 57.0, 56.0, 52.3, 48.8, 42.0, 34.8, 32.5, 28.9, 26.1, 25.5, 21.0, 17.9, 17.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3317$ , 2922, 2852, 1727, 1674, 1638, 1489, 1418, 1291, 1221, 1165, 1021, 839 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1499.5884 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>68</sub>H<sub>84</sub>N<sub>16</sub>O<sub>22</sub>: 1499.5844).

**12:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.53$  (Aluminiumoxid; EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96);  $[\alpha]_D^{25} = -94$  ( $c=0.015$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta=9.59$  (s, 2H), 9.14 (d, 1H,  $J=6.3$  Hz), 9.03 (d, 1H,  $J=7.0$  Hz), 8.96 (d, 1H,  $J=6.1$  Hz), 8.77 (br. d, 1H,  $J=3.3$  Hz), 7.86 (d, 1H,  $J=9.9$  Hz), 7.80 (d, 1H,  $J=9.8$  Hz), 7.44 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 5.82–5.73 (m, 2H), 5.61 (d, 1H,  $J=16.7$  Hz), 5.48 (dd, 1H,  $J=1.3$ , 11.6 Hz), 5.42 (d, 1H,  $J=16.8$  Hz), 5.32 (br. s, 1H), 5.29–5.27 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H,  $J=4.8$ , 11.3 Hz), 4.46 (dd, 1H,  $J=2.8$ , 11.0 Hz), 4.33 (dd, 1H,  $J=5.5$ , 18.2 Hz), 4.08 (br. d, 1H,  $J=18.1$  Hz), 4.00 (d, 1H,  $J=18.1$  Hz), 4.00 (s, 6H), 3.68 (d, 1H,  $J=16.6$  Hz), 3.56 (d, 1H,  $J=16.6$  Hz), 3.24 (s, 3H), 3.20 (br. s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (br. s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64 (dd, 1H,  $J=4.4$ , 17.8 Hz), 2.44 (dd, 1H,  $J=3.5$ , 17.8 Hz), 2.32–2.25 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.10 (d, 3H,  $J=5.4$  Hz), 1.04 (br. s, 6H), 0.98 (ddd, 1H,  $J=4.2$ , 4.2, 8.5 Hz), 0.66 (ddd, 1H,  $J=3.7$ , 3.7, 10.8 Hz); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3395$ , 3318, 2922, 2850, 1732, 1667, 1640, 1489, 1417, 1292, 1221, 1159, 1021, 838 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1417.5461 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>63</sub>H<sub>78</sub>N<sub>16</sub>O<sub>21</sub>: 1417.5425)

**13:** Weißer Feststoff;  $R_f=0.4$  (Aluminiumoxid; CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4/96);  $[\alpha]_D^{20} = +96$  ( $c=0.01$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta=9.59$  (s, 2H), 9.13 (d, 1H,  $J=6.2$  Hz), 8.96 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz), 8.94 (d, 1H,  $J=6.5$  Hz), 8.74 (br. d, 1H), 7.86 (d, 1H,  $J=10.0$  Hz), 7.80 (d, 1H,  $J=9.9$  Hz), 7.49–7.42 (m, 4H), 7.06–6.97 (m, 2H), 5.85–5.76 (m, 2H), 5.74 (br. s, 1H), 5.62 (d, 1H,  $J=16.8$  Hz), 5.50 (d, 1H,  $J=10.0$  Hz), 5.43 (d, 1H,  $J=16.5$  Hz), 5.34 (br. s, 2H), 5.28 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz), 5.23 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.66–4.57 (m, 2H), 4.47–4.41 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H,  $J=18.2$ , 5.1 Hz), 4.05 (d, 1H,  $J=19.2$  Hz), 4.00 (s, 6H), 4.00 (d, 1H,  $J=18.2$  Hz), 3.68 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 3.55 (d, 1H,  $J=16.8$  Hz), 3.26 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64 (dd, 1H,  $J=18.8$ , 3.8 Hz), 2.45 (br. d, 1H,  $J=18.2$  Hz), 2.37–2.24 (m, 2H), 1.42–1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91–0.84 (m, 1H), 0.77–0.70 (m, 1H); IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3351$ , 2921, 2851, 1732, 1682, 1668, 1652, 1634, 1505, 1488, 1418, 1292, 1261, 1221, 1159, 1100, 1021, 800 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1417.5431 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>63</sub>H<sub>78</sub>N<sub>16</sub>O<sub>21</sub>: 1417.5425)

**14:** Weißer Feststoff;  $[\alpha]_D^{20} = -39$  ( $c=0.075$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CHCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta=9.59$  (s, 2H), 8.97 (d, 2H,  $J=6.3$  Hz), 8.89 (d, 2H,  $J=5.9$  Hz), 7.79 (d, 2H,  $J=10.0$  Hz), 7.44 (m, 4H), 6.98 (d, 2H,  $J=3.3$  Hz), 5.81 (d, 2H,  $J=5.9$  Hz), 5.78 (br. s, 2H), 5.63 (d, 2H,  $J=16.5$  Hz), 5.53 (d, 2H,  $J=10.7$  Hz), 5.48 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.49 (dd, 2H,  $J=6.3$ , 18.4 Hz), 4.40 (dd, 2H,  $J=2.6$ , 11.4 Hz), 4.00 (s, 6H), 3.99 (d, 2H,  $J=17.6$  Hz), 3.53 (d, 2H,  $J=16.5$  Hz), 3.27 (s, 6H), 3.19 (br. s, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.68 (dd, 2H,  $J=3.9$ , 18.6 Hz), 2.20 (d, 2H,  $J=18.8$  Hz), 2.05 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.04 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta=170.5$ , 169.9, 169.2, 169.1, 167.8, 167.6, 163.1, 162.2, 145.9, 143.9, 141.1, 141.0, 136.5, 130.4, 124.6, 106.7, 72.2, 63.8, 61.0, 60.8, 57.0, 56.0, 52.3, 48.9, 42.0, 34.9, 32.6, 28.9, 26.2, 25.5, 20.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}_{\max}=3297$ , 2917, 2847, 1731, 1667, 1634, 1519, 1488, 1416, 1296, 1244, 1019, 899 cm<sup>-1</sup>; MALDI-FT-MS (DHB):  $m/z$ : 1419.5268 ( $[M+Na]^+$ , ber. für C<sub>62</sub>H<sub>76</sub>N<sub>16</sub>O<sub>22</sub>: 1419.5218)

die chemischen Verschiebungen von zwei der Cyclopropan-Protonen und einem der beiden Gly- $\alpha$ -Protonen beeinflusst werden. Bei diesen Untersuchungen wurden auch die monoacylierten Produkte **12** und **13** in unterschiedliche Mengen isoliert und charakterisiert. Die (*S,S*)-2-Methylcyclopropan-carbonsäure-substituierte Verbindung **12** wurde mit Acetanhydrid (Ac<sub>2</sub>O/Pyridin(py) (1/1), 25 °C, 17 h, 62 %) unter Bildung eines Produkts acyliert, das mit Chinoxapeptin B **2** identisch war.<sup>[2]</sup> Das Bisacetat **14**, das sehr wahrscheinlich ein bisher noch nicht identifiziertes, natürlich vorkommendes Chinoxapeptin ist, wurde ebenfalls durch Umsetzung von **3**

mit Acetanhydrid (Ac<sub>2</sub>O/py (1/1), 25 °C, 15 h, 84 %) hergestellt. Es kann direkt mit Luzopeptin A **1** verglichen werden, von dem es sich ausschließlich in der Struktur des Chromophors unterscheidet.<sup>[10, 11]</sup>

Die ersten biologischen Vergleiche mit den synthetischen Proben sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Das Chinoxapeptin-Derivat **11** mit dem nichtnatürlichen (*R,R*)-2-Methylcyclopropan-carbonsäure-Substituenten war sowohl bei den HIV-1-RT- als auch bei den Cytotoxizitätstests nur geringfügig weniger wirksam als das natürlich vorkommende Chinoxapeptin A **1**. Die Wirksamkeiten der Chinoxapeptine und

Tabelle 2. Biologische Aktivität (IC<sub>50</sub>) bezüglich der HIV-1-RT-Hemmung sowie Cytotoxizitäten gegenüber L1210 und HCT116.

Verb.	HIV-1-RT <sup>[a]</sup> [μM]	L1210 <sup>[b]</sup> [nM]	HCT116 <sup>[c]</sup> [nM]
<b>1</b>	0.6	0.3	1
<b>2</b>	0.9	2	7
<b>3</b>	0.3	> 100	> 100
<b>4</b>	6	0.008	0.3
<b>5</b>	3	30	30
<b>6</b>	0.4	> 100	> 100
<b>11</b>	0.7	2	6
<b>13</b>	0.9	> 100	> 100
<b>14</b>	0.8	7	n.b. <sup>[d]</sup>
Sandramycin	2	0.001	0.007

[a] Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-I. [b] L1210-Maus-Leukämie-Cytotoxizitätstest. [c] Test mit dem menschlichen Dickdarm-Karzinom HCT116. [d] n.b. = nicht bestimmt.

der Luzopeptine wiesen die gleichen Trends auf, mit dem wichtigen Unterschied, daß die RT-Inhibierung bei den Chinoxapeptinen stärker und die Cytotoxizität niedriger war als bei den Luzopeptinen, wodurch die bei den Chinoxapeptinen festgestellte Selektivität zugunsten der RT-Hemmung verbessert werden konnte. Der Vergleich des Chinoxapeptin-Derivats **14** mit Luzopeptin **A 4** ist in dieser Hinsicht aufschlußreich: **14** war gegen HIV-1-RT fast zehnmal wirksamer, im L1210-Cytotoxizitätstest aber 1000mal weniger wirksam als **4**. Die HIV-1-RT-inhibierende Wirkung nimmt in den Reihen Chinoxapeptin C > Chinoxapeptin A und Luzopeptin C > Luzopeptin B ≫ Luzopeptin A ab, wobei die L-Htp-freien Alkohole in beiden Reihen die wirksamsten Substanzen sind. Die Cytotoxizität nimmt dagegen in der umgekehrten Reihenfolge ab: Chinoxapeptin A ≫ Chinoxapeptin C und Luzopeptin A > Luzopeptin B ≫ Luzopeptin C, wobei die L-Htp-freien Alkohole keine Wirksamkeit aufweisen. Somit inhibiert die Synthesestufe **3** (Chinoxapeptin C), die bislang noch nicht in der Natur entdeckt wurde, die HIV-1-RT in dieser Reihe am stärksten und weist keine Dosis-begrenzende In-vitro-Cytotoxizität auf – eine Eigenschaft, die **3** zur vielversprechendsten Verbindung aus den bisher untersuchten Reihen macht.

Eingegangen am 12. März 1999 [Z13157]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2424–2426

**Stichwörter:** Cytostatika • Naturstoffe • Peptide • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Totalsynthesen

- [1] R. B. Lingham, A. H. M. Hsu, J. A. O'Brien, J. M. Sigmund, M. Sanchez, M. M. Gagliardi, B. K. Heimbuch, O. Genilloud, I. Martin, M. T. Diez, C. F. Hirsch, D. L. Zink, J. M. Liesch, G. E. Koch, S. E. Gartner, G. M. Garrity, N. N. Tsou, G. M. Salituro, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 253.
- [2] G. M. Garrity, O. Genilloud, A. H. M. Hsu, R. B. Lingham, B. Russell, I. Martin, G. M. Salituro, M. Sanchez, J. M. Sigmund, N. N. Tsou (Merck), GB-B 2294265, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 112914g].
- [3] Luzopeptine A–C: M. Konishi, H. Ohkuma, F. Sakai, T. Tsuno, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 148; H. Ohkuma, F. Sakai, Y. Nishiyama, M. Ohbayashi, H. Imanishi, M. Konishi, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 1087; K. Tomita, Y. Hoshino, T. Sasahira, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.*

- 1980**, 33, 1098; Sandramycin: J. A. Matson, J. A. Bush, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1763; J. A. Matson, K. L. Colson, G. N. Belofsky, B. B. Bleiberg, *J. Antibiot.* **1993**, 46, 162.
- [4] E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1243; M. Konishi, H. Ohkuma, F. Sakai, T. Tsuno, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1241.
- [5] Luzopeptine A–C: D. L. Boger, M. W. Ledebor, M. Kume, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1098; Sandramycin: D. L. Boger, J.-H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11624; D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Saionz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1629.
- [6] D. L. Boger, G. Schüle, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6421.
- [7] EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, SES = 2-(Trimethylsilyl)ethyl-sulfonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.
- [8] B. A. Dumaitre, N. Dodic, A. C. M. Daugan, P. M. C. Pianetti (Glaxo S.A.), WO-A 9401408, **1994** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 31342e].
- [9] I. Arai, A. Mori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8254; A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6447. Die Säurechloride wurden aus den entsprechenden Carbonsäuren hergestellt (0.9 Äquiv. (COCl)<sub>2</sub>, kat. DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C für 10–15 min, 25°C für 1–2 h) und direkt eingesetzt. Carbonsäurevorstufe von (1*R*,2*R*)-**10**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –74.4 (c = 0.29, EtOH), Lit.: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = –71.9 (c = 1.00, EtOH); Carbonsäurevorstufe von (1*S*,2*S*)-**10**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +75.6 (c = 0.25, EtOH). Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **1** und **2** wiesen charakteristische Signale für eine *trans*- und nicht für eine *cis*-2-Methylcyclopropancarbonsäureester-Gruppe auf (δ = 18 (*trans*), 12 (*cis*) für die CH<sub>3</sub>-Gruppe), wodurch die stereochemische Zuordnung auf die Möglichkeiten (1*R*,2*R*)-**10** oder (1*S*,2*S*)-**10** eingeschränkt wurde.
- [10] D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Saionz, Q. Jin, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 85; D. L. Boger, K. W. Saionz, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 315.
- [11] D. L. Boger, J.-H. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 919.

## N-substituierte Corrole: eine neue Klasse chiraler Liganden\*\*

Zeev Gross\* und Nitsa Galili

Porphyrin-ähnliche Makrocyclen, die viele neuartige physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen, erregen immer größeres Interesse.<sup>[1]</sup> Eine Klasse solcher Verbindungen sind die Corrole; ihr Gerüst kann als aromatische Version des Corrins angesehen werden, der Einheit, die im Vitamin-B<sub>12</sub>-Coenzym an Cobalt koordiniert ist.<sup>[2]</sup> Häufiger jedoch werden Corrole als Analoga der Porphyrine mit einem Kohlenstoffatom weniger betrachtet (Schema 1). Beide Makrocyclen sind aromatisch und enthalten im inneren Kern vier Stickstoffatome, die sich zur äquatorialen Koordination von Metallionen eignen.<sup>[3]</sup>

[\*] Prof. Dr. Z. Gross, Dr. N. Galili  
Department of Chemistry  
Technion-Israel Institute of Technology  
Haifa 32000 (Israel)  
Fax: (+972) 4-8233735  
E-mail: chr10zg@tx.technion.ac.il

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom R. and M. Rochlin Research Fund unterstützt. Wir danken Prof. A. Shanzer und Dr. H. Weizman, Rehovot, für die CD-Spektren.