

Horst Schulz

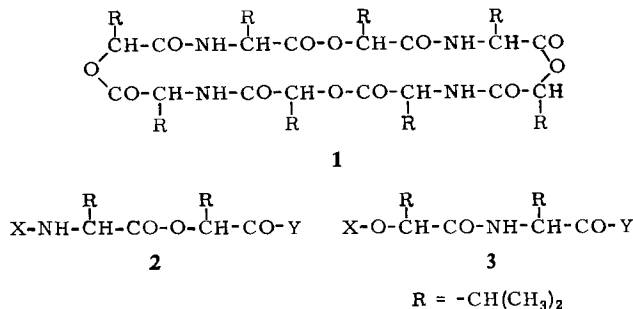
Zur Synthese cyclischer Depsipeptide

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 13. Mai 1966)

Synthesen linearer Tetradepsipeptide mit D-Valin und α -D-Hydroxy-isovaleriansäure als Bausteinen (vom Typ 8 bzw. 11 bzw. 16) werden beschrieben. Die Cyclisierung gelingt nur durch Herstellung einer Amidbindung mittels der Säurechloridmethode, und sie ergibt unter Dimerisierung das Cyclooctadepsipeptid.

Vor einigen Jahren haben *Vining* und *Taber*¹⁾ aus Streptomyceskulturen das gegen Pilze hochwirksame Amidomycin isoliert. Nach Abbau und Molgewicht soll ihm die Struktur eines cyclischen Octadepsipeptids (1) zukommen, in dem alternierend D-Valin und α -D-Hydroxy-isovaleriansäure angeordnet sind. *Schemjakin* und Mitarbb.²⁾ haben dieses Cyclooctadepsipeptid synthetisiert, das aber völlig andere Eigenschaften als Amidomycin zeigt. Hier beschriebene Versuche kommen zum gleichen Ergebnis.



Die Synthesen derartiger Depsipeptide können auf zwei verschiedenen Wegen angestrebt werden. Man verknüpft die beiden Grundbausteine D-Valin und α -D-Hydroxy-isovaleriansäure entweder über eine Ester- (Weg A) oder über eine Amidbindung (Weg B) zu den Didepsipeptiden 2 bzw. 3. Die so dargestellten Zweierbausteine können dann einerseits nach Methoden der Peptidkupplung, andererseits durch Esterbildung zu höheren Didepsipeptiden zusammengefügt werden. Mit entsprechenden Methoden muß dann auch die Cyclisierung versucht werden.

Für den Weg A erweist sich die Schutzgruppenkombination tert.-Butyloxycarbonylamid und Benzylester als sehr geeignet, da sie eine selektive Freisetzung der Aminogruppe durch Protonenkatalyse und der Carboxylgruppe durch Hydrogenolyse erlaubt und weiterhin gut kristallisierte Zwischenprodukte ergibt. Schwieriger war die

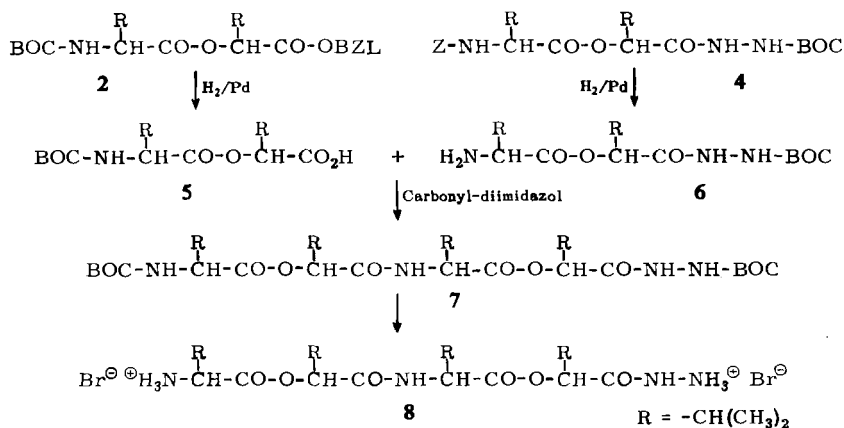
¹⁾ L. C. Vining und W. A. Taber, *Canad. J. Chem.* **35**, 1109 (1957).

²⁾ M. M. Schemjakin, E. I. Winogradowa, M. J. Feigina und N. A. Aldanowa, *Tetrahedron Letters* [London] **1963**, 351.

Wahl der Veresterungsmethode, da die für Depsipeptidsynthesen erarbeitete Benzol-sulfochloridmethode³⁾ bei dieser Schutzgruppenkombination versagt. Unter den Bedingungen der Reaktion wird die tert.-Butyloxycarbonylgruppe abgespalten unter Bildung von Polyvalin. Die Verknüpfung des α -D-Hydroxy-isovaleriansäure-benzylesters, dargestellt aus dem Triäthylammoniumsalz der Hydroxysäure und Benzylchlorid, mit tert.-Butyloxycarbonyl-D-valin gelingt nach der Carbonyl-diimidazol-Methode⁴⁾.

Man erhält das Didepsipeptid **2** ($X = (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}-$, $Y = -\text{OCH}_2\text{Ph}$) in 90-proz. Ausb. Für den Ringschluß wird die Azid-Methode gewählt, weil bei ihr kaum die Gefahr einer Racemisierung besteht. So muß als weiterer Baustein das Didepsipeptid **4** dargestellt werden. Das dafür benötigte N^{ω} -tert.-Butyloxycarbonyl- α -D-hydroxy-isovaleriansäurehydrazid wird durch Azidkupplung des Hydroxysäurehydrazids mit tert.-Butyloxycarbonylazid⁵⁾ erhalten. Aus den beiden Didepsipeptiden **2** und **4** kann nach bekannten Methoden das lineare Tetradepsipeptid **8** dargestellt werden (Syntheschema 1)⁶⁾.

Syntheschema 1



Das Azid aus **8** wird durch dessen Diazotierung mit tert.-Butylnitrit in absol. THF⁷⁾ gewonnen. Der Cyclisierungsversuch in sehr verdünnter Lösung (0.002 Mol/l) erbrachte ein Gemisch verschiedener Verbindungen, die sich nicht trennen ließen.

Eine weitere Möglichkeit der Cyclisierung bietet sich mit der von *Schemjakin*³⁾ verwendeten Säurechloridmethode. Dafür muß ein lineares Depsipeptid mit freier Carboxylgruppe synthetisiert werden.

³⁾ M. M. *Schemjakin*, *Angew. Chem.* **72**, 342 (1960).

⁴⁾ H. A. *Staab*, *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 75 (1957).

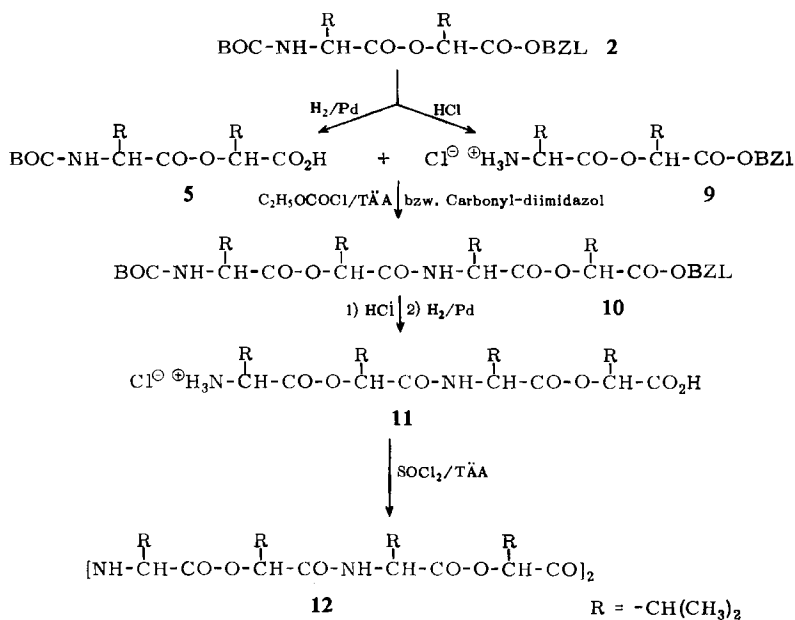
⁵⁾ L. A. *Carpino*, *Ch. A. Gira* und B. A. *Carpino*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 955 (1955).

⁶⁾ Folgende allgemein gebräuchliche Abkürzungen werden verwendet: Val = $-\text{HN}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{CO}-$; Oxisoval = $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{CO}-$; BOC = tert.-Butyloxycarbonyl; Z = Benzyloxycarbonyl; THP = Tetrahydropyranyl; BZL = Benzyl; TAA = Triäthylamin; THF = Tetrahydrofuran; Ä = Äther; PÄ = Petroläther; A = Alkohol.

⁷⁾ J. *Honzl* und J. *Rudinger*, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **26**, 2333 (1961).

Ausgehend von **2** erhält man durch katalytische Hydrierung die Säure **5** und durch Protonenkatalyse den Aminoester **9**, die mittels Carbonyl-diimidazol oder über das gemischte Anhydrid mit Chlorameisensäure-äthylester⁸⁾ zu **10** verknüpft werden. Die nacheinander erfolgende Abspaltung der Schutzgruppen von **10** ergibt das Hydrochlorid **11**, das mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt und in hoher Verdünnung durch Zusatz von Triäthylamin cyclisiert wird (Syntheschema 2).

Syntheschema 2



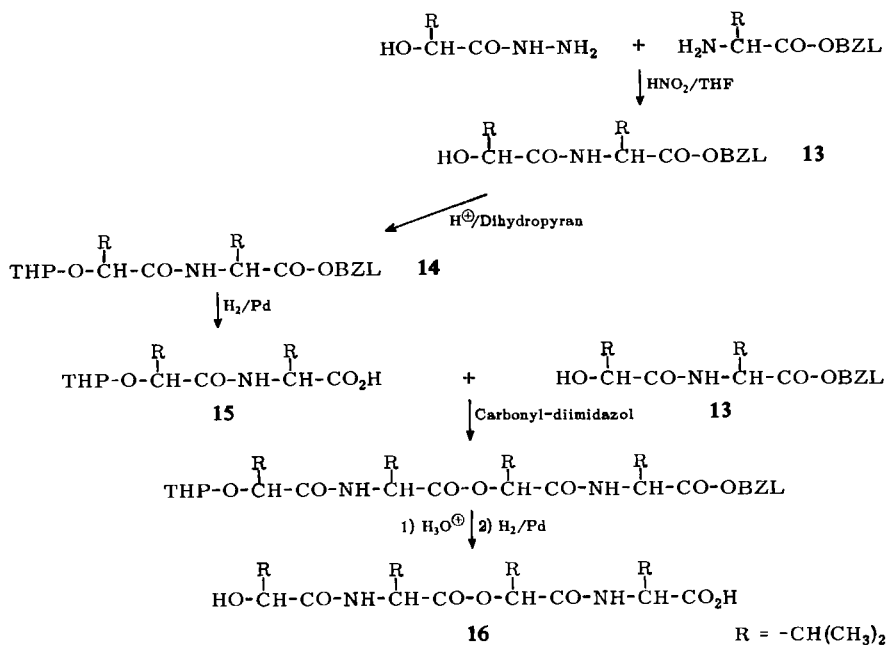
Aus dem Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch das kristallisierte Cyclooctadepsipeptid⁹⁾ isoliert, dessen physikalische Daten ähnlich der von *Schemjakin* und Mitarbb.²⁾ dargestellten Verbindung sind und sich deutlich von den für Amidomycin¹⁾ angegebenen unterscheiden. Das Molekulargewicht wurde massenspektrographisch überprüft. Es konnte nur das Dimerisierungsprodukt isoliert werden, was die geringe Ausbeute von 5% verstehen läßt. Das Kernresonanzspektrum steht mit der cyclischen Struktur des Octadepsipeptids im Einklang. Das Spektrum zeigt die folgenden Signale: 3.3 τ (4), 9 Hz, für die Amidwasserstoffatome, d 5.04 τ (4), 6 Hz, für die α -ständigen Wasserstoffatome der Hydroxysäurereste, dd 5.35 τ (4), 9 Hz und 6 Hz, für die α -ständigen Wasserstoffe der Aminosäurereste, m 7–7.4 τ (8) für die Isopropylwasserstoffatome und eine Signalgruppe bei 8.9–9.1 τ , bestehend aus zwei überlagerten Dubletts, die im Verhältnis 1 : 3 stehen und den Methylgruppen zuzuordnen sind.

⁸⁾ R. A. Boissonas, Helv. chim. Acta 34, 874 (1951).

⁹⁾ Die gleiche Verbindung wird durch Cyclisierung des linearen Octadepsipeptids nach der gleichen Cyclisierungsmethode erhalten.

Die Synthese des linearen Tetradepsipeptids auf dem Weg B, d. h. durch Knüpfung der Amidbindung zwischen den Grundbausteinen und weiterem Aufbau durch Herstellung der Esterbindung, erfordert wiederum eine geeignete Schutzgruppenkombination, die eine selektive Freisetzung der Hydroxyl- oder Carboxylgruppe erlaubt. Als brauchbar erweist sich die Tetrahydropyranyläthergruppierung in Kombination mit dem Benzylester. Durch Azidkupplung in wasserfreiem Lösungsmittel bei -20° ⁷⁾ erhält man aus α -D-Hydroxy-isovaleriansäurehydrazid und D-Valin-benzylester das Didepsipeptid **13**, das mittels Dihydropyran unter Protonenkatalyse in das Didepsipeptid **14** übergeführt wird. Katalytische Hydrierung setzt die Carboxylgruppe frei und die Säure **15** wird mit **13** mittels Carbonyl-diimidazol zum Tetradepsipeptid verknüpft, das nach der Abspaltung der beiden Schutzgruppen das kristallisierte Tetradepsipeptid **16** ergibt (Syntheschema 3).

Syntheschema 3



Alle Versuche, **16** mittels Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyl-diimidazol, einfacher Protonenkatalyse oder Trifluoressigsäureanhydrid zu cyclisieren, verliefen negativ.

Der Fa. Schering AG danke ich für die Überlassung der Ausgangsverbindungen und für eine mir gewährte finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Die spezif. Drehungen wurden mit dem Zeiss LEP 1 gemessen, wenn nicht anders angegeben, in 1-proz. äthanol. Lösung. Die Werte für $[\alpha]_D$ wurden durch Extrapolieren bestimmt. Bei Destillationen im Kugelrohr sind die angegebenen Temperaturen die des Luftbades. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) sind auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt. Fast alle dargestellten Verbindungen wurden mittels Elektrophero- und Dünnschichtchromatogramm auf ihre Einheitlichkeit überprüft. Folgende Lösungsmittelgemische kamen bei der Dünnschichtchromatographie zur Anwendung: Äther/Chloroform (1 : 1) und Benzol/Äther/Äthanol (8 : 1 : 1). „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Waschen der organischen Phase mit 10-proz. Citronensäurelösung, Wasser, gesätt. Hydrogencarbonatlösung, Wasser und anschließendes Trocknen über Natriumsulfat. Die Analysen führte unsere mikroanalytische Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass aus.

1) *α -D-Hydroxy-isovaleriansäure-benzylester*: 23.6 g *α -D-Hydroxy-isovaleriansäure* in 100 ccm absol. Essigester werden mit 28 ccm *Triäthylamin* neutralisiert und nach Zugabe von 25 ccm *Benzylchlorid* 12 Std. bei 20° und weitere 15 Std. bei 70° gehalten. Das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Der verbleibende ölige Rückstand wird i. Vak. über eine kleine Einstichkolonne destilliert. Sdp._{0,5} 81–83°. $[\alpha]_D$: +15.3°. Ausb. 29 g (70%).

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.2) Ber. C 69.22 H 7.74 O 23.05 Gef. C 69.35 H 7.85 O 23.05

2) *H-D-Oxisoval-NH-NH-BOC*: 0.6 g *H-D-Oxisoval-NH-NH₂*¹⁰⁾ in 100 ccm absol. Pyridin werden mit 8.6 g frisch dest. *tert.-Butyloxycarbonylazid* versetzt. Nach 20 Tagen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Kristalle aus Essigester/Petroläther. Schmp. 99–101°. $[\alpha]_D$: +48° (c = 1, Eisessig). Ausb. 8.5 g (73%).

$C_{10}H_{20}N_2O_4$ (232.2) Ber. C 51.69 H 8.68 N 12.07 Gef. C 51.08 H 9.13 N 12.14

3 a) *BOC-D-Val-D-Oxisoval-OBZL (2)*: Eine Lösung von 22 g *BOC-D-Valin* in 60 ccm absol. THF wird bei 0° portionsweise mit 16.2 g *N,N'-Carbonyl-diimidazol* versetzt. Nach beendeter CO₂-Entwicklung wird die Reaktionslösung wieder auf 0° gekühlt und mit einer Lösung von 15 g *α -D-Hydroxy-isovaleriansäure-benzylester* in 30 ccm THF vereinigt. Die übliche Aufarbeitung erfolgt nach mehrstdg. Stehenlassen bei Raumtemp. Für analytische Zwecke wird der ölige Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 32 g (90%).

b) *Z-D-Val-D-Oxisoval-NH-NH-BOC (4)*: Aus *Z-D-Val-OH* und *H-D-Oxisoval-NH-NH-BOC* nach Vorschrift 3 a).

Verb.	Sdp. _{0,001}	Schmp.	$[\alpha]_D$	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
						C	H	N
2	180–190°		+47.7°	90	$C_{22}H_{33}NO_6$ (407.6)	Ber. 64.86	8.16	3.44
						Gef. 64.63	8.27	3.17
4		127–130° (aus Essigester/PÄ)	+36.5°	65	$C_{23}H_{35}N_3O_7$ (465.4)	Ber. 59.34	7.58	9.03
						Gef. 59.54	7.57	8.91

4) *BOC-D-Val-D-Oxisoval-OH (5)*: 47.0 g **2** werden in 400 ccm Methanol katalytisch (3 g Pd-Mohr) hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in wäßr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt, auf 0° gekühlt, mit 20-proz. Schwefelsäure kongo-

¹⁰⁾ K. Lübke und E. Schröder, Liebigs Ann. Chem. 665, 205 (1963).

sauer gemacht und mehrfach mit Äther extrahiert. Der Extraktionsrückstand kristallisiert nach längerer Zeit. Schmp. 127–129° (aus Ä/PÄ). $[\alpha]_D$: +34°. Ausb. 29.3 g (80%).

$C_{15}H_{27}NO_6$ (317.3) Ber. C 56.77 H 8.58 N 4.42 Gef. C 57.00 H 8.69 N 4.57

5) *H-D-Val(HCl)-D-Oxisoval-OBZL* (9): 27.0 g 2 werden in 65 ccm 4 n HCl/Essigester gelöst und je 30 Min. bei 20 und 40° belassen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in Wasser gelöst, zweimal ausgeäthert und bis zur beendeten CO_2 -Entwicklung mit Hydrogencarbonat versetzt. Der ausgefallene Aminoester wird mit Essigester ausgeschüttelt und mit der äquiv. Menge HCl/Essigester in das Hydrochlorid übergeführt. Kristalle aus Essigester/Petroläther. Schmp. 115°. $[\alpha]_D$: +21.4°. Ausb. 14.3 g (64%).

$C_{17}H_{26}NO_4Cl$ (343.8) Ber. C 59.38 H 7.62 Cl 10.32 N 4.07
Gef. C 59.16 H 7.71 Cl 10.08 N 4.23

6) *H-D-Val-D-Oxisoval-NH-NH-BOC* (6): 7.0 g 4 werden in 100 ccm Methanol nach Zugabe von 5 g Citronensäure und 1 g Pd-Mohr unter kräftigem Schütteln hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser gelöst. Mit Hydrogencarbonat wird das Aminodepsipeptid freigesetzt, mit Äther extrahiert und getrocknet. Der verbleibende ölige Rückstand wird sofort in die nächste Reaktion eingesetzt. Ausb. 3.3 g (65%).

7a) *BOC-D-Val-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-NH-NH-BOC* (7): Eine Lösung von 3.0 g 5 wird in 10 ccm absol. THF bei 0° mit 1.8 g 90-proz. *N,N'*-Carbonyl-dimidazol versetzt. Nach 1/2 Stde. bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung wieder auf 0° gekühlt und mit einer vorgekühlten Lösung von 3.3 g 6 in 10 ccm absol. THF vereinigt. 12 Stdn. verbleibt das Reaktionsgemisch bei Raumtemp., dann wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Ausb. 5.8 g (90%).

b) *BOC-D-Val-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-OBZL* (10): Aus 5 und 9 nach Vorschrift 7a).

Verb.	Schmp.	$[\alpha]_D$	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
7		+59.4°	90	$C_{30}H_{54}N_4O_{10}$ (630.7)	Ber. 57.13 Gef. 57.43	8.63 8.70	8.88 8.50
10	75–77° (Ä/PÄ)	+66.4°	80	$C_{32}H_{50}N_2O_7$ (606.6)	Ber. 63.34 Gef. 63.64	8.31 8.45	4.62 4.35

8) *BOC-D-Val-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-OBZL* (10): 0.95 g 5 werden in 5 ccm absol. THF mit 0.42 ccm Triäthylamin versetzt und auf –20° gekühlt. Nach Zugabe von 0.3 ccm Chlorameisensäure-äthylester wird das Reaktionsgemisch einige Min. bei –10° gerührt und schließlich mit einer auf –20° vorgekühlten Lösung von 0.92g *H-D-Val-D-Oxisoval-OBZL* (aus 9 mit einer äquimolaren Menge Triäthylamin freigesetzt) in 5 ccm absol. THF vereinigt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Schmp. 75–77°. $[\alpha]_D$: +64°. Ausb. 1.5 g (83%).

9) *H-D-Val(HBr)-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-NH-NH₂·HBr* (8): 2.2 g 7 werden in 2 ccm Eisessig mit 4 ccm einer 40-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Nach 1/2 Stde. bei Raumtemp. wird das Dihydrobromid 8 mit absol. Äther gefällt und nach längerem Stehenlassen bei –10° abfiltriert. Da die Verbindung sehr hygroskopisch ist, konnte keine gute Analyse erhalten werden. $[\alpha]_D$: +30.7°. Ausb. 2.0 g (95%).

$C_{20}H_{40}N_4O_6 \cdot 2Br$ (592.3) Ber. C 40.55 H 6.81 Br 26.97 Gef. C 39.48 H 7.34 Br 25.39

10) *Cyclisierungsversuch mit 8*: 0.65 g 8 in 5 ccm absol. THF werden mit 0.6 ccm 3.4 n HCl in THF versetzt und auf –30° gekühlt. Nach Zugabe von 0.125 ccm *tert.-Butylnitrit* wird die

Reaktionslösung 10 Min. bei -20° gerührt und dann mit 500 ccm Essigester (auf -20° vorgekühlt) verdünnt. Hinzugefügt werden 2 ccm Triäthylamin, um die Aminogruppe freizusetzen. Die übliche Aufarbeitung erfolgt nach 12stdg. Stehenlassen bei 0° . Die Dünnschichtchromatographie zeigt ein Gemisch mehrerer Verbindungen, die sich nicht trennen ließen.

11) *H-D-Val(HCl)-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-OH* (11): 6.1 g 10 werden zum Entfernen der BOC-Schutzgruppe mit 10 ccm 4 *n* HCl in Essigester behandelt, anschließend wird die Carboxylgruppe durch katalyt. Hydrierung (Pd-Mohr/Methanol) freigesetzt. Der amorphe Rückstand wird i. Hochvak. getrocknet. $[\alpha]_D: +35.5^\circ$. Ausb. 4.2 g (90%).

$C_{20}H_{37}N_2O_7$]Cl (452.9) Ber. C 53.02 H 8.26 Cl 7.83 Gef. C 52.86 H 8.51 Cl 8.07

12) *Cyclo-[D-Val-D-Oxisoval]₄* (12): 1.17 g 11 werden in 6 ccm Thionylchlorid gelöst und 30 Min. bei Raumtemp. belassen. Das überschüss. Thionylchlorid wird dann i. Vak. entfernt und der Rückstand nacheinander zweimal in absol. Benzol gelöst und i. Vak. eingedampft. Das Produkt wird in 150 ccm absol. Benzol gelöst und gleichzeitig mit 0.93 ccm Triäthylamin in 150 ccm absol. Benzol zu 0.75 l absol. Benzol getropft. Nach 10 Stdn. ist das Zutropfen abgeschlossen. Die Lösung wird 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen, dann werden 2 ccm Triäthylamin hinzugefügt und nach weiteren 3 Stdn. wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Rohausb. 0.36 g. Die Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid erbringt 80 mg einer öligen Substanz (eluiert mit Benzol/20–50% Essigester), aus der ca. 50 mg (5%) Kristalle erhalten werden. Schmp. $245-246^\circ$, (Lit.²): $234-236^\circ$ (aus Methanol). $[\alpha]_D: +143.3^\circ$ (*c* = 0.5, Chlf.), (Lit.²): $+131^\circ$.

$C_{40}H_{68}N_4O_{12}$ (796.9) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.23 H 8.67 N 6.98
Mol.-Gew. 796 (massenspektroskop. Bestimmung).

13) *H-D-Oxisoval-D-Val-OBZL* (13): 5.3 g α -D-Hydroxy-isovaleriansäurehydrazid¹⁰ werden in 30 ccm absol. THF mit 25 ccm 3.5 *n* HCl in Essigester versetzt. Zu der auf -30° gekühlten Lösung werden langsam (Temp. nicht über -10°) 5 ccm *tert.-Butylnitrit* gegeben. Die Reaktion ist beendet, wenn eine klare, farblose Lösung entstanden ist. Die überschüss. Salzsäure wird vorsichtig (Temp. unter -10°) mit Triäthylamin neutralisiert, dann wird eine Lösung von *D-Valin-benzylester* (aus 21.5 g *p*-toluolsulfonsaurem *D-Valin-benzylester* und 8.4 ccm Triäthylamin) in 80 ccm absol. THF zugegeben. 12 Stdn. später wird wie üblich aufgearbeitet. Bei -20° kristallisiert die Substanz aus Äther/Petroläther. Schmp. $44-46^\circ$. $[\alpha]_D: +52.1^\circ$. Ausb. 7.6 g (62%).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307.3) Ber. C 66.43 H 8.20 N 4.56 Gef. C 66.46 H 8.34 N 4.46

14) *THP-D-Oxisoval-D-Val-OBZL* (14): 5.2 g 13 werden in 10 ccm trockenem Essigester mit 3 ccm *Dihydropyran* sowie 0.3 ccm 2 *n* HCl in Essigester vereinigt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. fügt man 40 ccm Essigester zu und wäscht nacheinander mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und i. Hochvak. von höhersiedenden Verunreinigungen befreit. $[\alpha]_D: +66.8^\circ$. Ausb. 5.9 g (90%).

$C_{22}H_{33}NO_5$ (391.4) Ber. C 67.50 H 8.50 N 3.57 Gef. C 67.18 H 8.60 N 3.78

15) *THP-D-Oxisoval-D-Val-OH* (15): 3.9 g 14 werden in 50 ccm Methanol nach Zugabe von 1 g Pd-Mohr katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoff-Menge wird der Katalysator abfiltriert und eine äquimolare Menge Dicyclohexylamin hinzugefügt. Dann erst wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die auf 0° gekühlte wäbr. Phase wird mit 20-proz. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mehrfach mit Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge werden bei 30° eingedampft und der ölige Rückstand wird sofort in die nächste Reaktion eingesetzt.

16) *H-D-Oxisoval-D-Val-D-Oxisoval-D-Val-OH* (16): 7 g 15 werden in 10 ccm absol. THF auf 0° gekühlt und mit 4.2 g 90-proz. *N,N'*-Carbonyl-diimidazol versetzt. Dann wird die Lösung 15 Min. bei Raumtemp. gehalten, auf 0° gekühlt und mit einer vorgekühlten Lösung von 4 g 13 in 20 ccm absol. THF vereinigt. Nach 12stdg. Stehenlassen folgt die übliche Aufarbeitung. Das Produkt wird in 10 ccm Essigester und 20 ccm 50-proz. Essigsäure für 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Lösung eingeengt, in Essigester aufgenommen und mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt, in Methanol aufgenommen und katalytisch hydriert (Pd-Mohr). Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird in wäßr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, zweimal mit Äther ausgeschüttelt, schließlich mit 20-proz. Schwefelsäure ausgefällt und mit Äther extrahiert. Kristalle aus Äther/Petroläther. Schmp. 195–198°. $[\alpha]_D$: +25.2°. Ausb. 2.8 g (52%, bez. auf 13).

$C_{20}H_{36}N_2O_7$ (416.5) Ber. C 57.67 H 8.71 Gef. C 57.54 H 8.77

Mol.-Gew. 392 (bestimmt durch potentiometrische Titration mit 0.1 *n* NaOH)

[203/66]