

## Bemerkungen zur "Three-step Synthesis of a Gliotoxin Analogue . . ." von H. C. J. Ottenheim et al.<sup>1,2)</sup>

Ulrich Schmidt\*, Johannes Häusler, Elisabeth Öhler und Hans Poisel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien,  
Währinger-Str. 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 21. März 1977

Die Autoren dieser mit 81% Gesamtausbeute<sup>2a)</sup> beschriebenen Reaktionsfolge verschweigen, daß die von ihnen benutzten Reaktionen zum Aufbau von schwefelüberbrückten Dioxopiperazinen in unserem Arbeitskreis ausgearbeitet worden sind: Die Synthese von Pyruvoylpeptiden<sup>3)</sup>, deren kinetisch und thermodynamisch gesteuerter Ringschluß zu Hydroxydioxopiperazinen<sup>4,5)</sup> und die Umwandlung in die entsprechenden Mercaptoverbindungen<sup>4,5,6,7)</sup> sind ausführlich und mit besonderer Berücksichtigung der Stereochemie von uns untersucht worden. "The unexpected *cis*-orientation of C<sub>3</sub> and C<sub>10a</sub>-thiol groups"<sup>1)</sup> hätte H. C. J. Ottenheim et al. also nicht so unerwartet getroffen, wenn sie die entsprechenden Arbeiten<sup>5,6,7,8)</sup> aufmerksamer gelesen hätten.

Die Autoren beschreiben ausführlich, wie es ihnen erst mit ZnCl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>S gelang, das Ringschlußprodukt in guter Ausbeute in das gewünschte Dimercaptan überzuführen<sup>2)</sup>, und sie spekulieren dabei über die Rolle des Zinkions. Auch diese Arbeit wäre durch Berücksichtigung mehrerer Publikationen<sup>4,5,6,7,9,10)</sup> vereinfacht worden, in denen für die nucleophile Einführung von S-Funktionen in den Dioxopiperazinkern stets ZnCl<sub>2</sub>/RSH verwendet worden war.

Schließlich war auch das Brenztraubensäurechlorid nicht "hitherto elusive"<sup>2)</sup>, hatten wir doch bereits eine praktische Herstellungsmethode beschrieben<sup>3)</sup> (Ausbeute 45–80% d. Th.).

"Several syntheses of simple derivatives of the epidithiodioxopiperazine system have appeared and Kishi and co-workers have recently reported a 12-step synthesis of dehydrogliotoxin. We report a much simpler route to analogues of gliotoxin"<sup>11,12)</sup>. In dieser Feststellung sind zahl-

<sup>1)</sup> H. C. J. Ottenheim, G. P. C. Kerkhoff, J. W. H. A. Bijen und T. F. Spande, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975 768.

<sup>2)</sup> H. C. J. Ottenheim, J. D. M. Herscheid, G. P. C. Kerkhoff und T. F. Spande, J. Org. Chem. 41, 3433 (1976).

<sup>2a)</sup> Lit.<sup>2)</sup> in der Zusammenfassung; im Experimentalteil ist der letzte Dehydrierungsschritt mit 81% Ausbeute beschrieben.

<sup>3)</sup> J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. 107, 145 (1974).

<sup>4)</sup> J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. 107, 2804 (1974).

<sup>5)</sup> E. Öhler und U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2907 (1975).

<sup>6)</sup> E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 165 (1973).

<sup>7)</sup> E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 396 (1973).

<sup>8)</sup> H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 104, 1714 (1971).

<sup>9)</sup> U. Schmidt, A. Perco und E. Öhler, Chem. Ber. 107, 2816 (1974).

<sup>10)</sup> H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 108, 2917 (1975).

<sup>11)</sup> Lit.<sup>1)</sup> und sinngemäß in Lit.<sup>2)</sup>.

<sup>12)</sup> Bei Ottenheims „Gliotoxinanalogem“ fehlen gerade jene Strukturmerkmale, die die Synthese der Naturstoffe so außerordentlich erschwert haben: die Hydroxymethylgruppe in 3-Stellung und der hydroxylsubstituierte Dihydrobenzolkern fehlen. Im Gliotoxin und Dehydrogliotoxin ist die 10-Stellung unsubstituiert, und deshalb bildet sich durch  $\beta$ -Eliminierung eines Substituenten in 10a sehr leicht das Indolsystem aus, ein Faktor, der äußerst kritisch für die Stabilität von Zwischenstufen bei den Synthesen dieser Naturstoffe ist. Ottenheim et al. gehen dieser Komplikation einfach durch Einführung zweier Methylgruppen in die 10-Position aus dem Weg.

reiche Synthesen zitiert, jedoch sämtliche von uns publizierten Wege zu Epidithiodioxopiperazinen<sup>5,6,7,10</sup>), die die Basis der Ottenheijmschen Arbeit bilden, verschwiegen.

Die Anlagerung von Brenztraubensäurechlorid an Dehydroprolinmethylamid, der Ringschluß des Additionsprodukts zum disubstituierten Dioxopiperazin, die Umsetzung zum Dimercaptan und dessen Dehydrierung zum Epidisulfid wurden als logische Konsequenz der vorher ausgearbeiteten Teilreaktionen von uns publiziert<sup>13</sup>). Dieser Reaktionsfolge ist die Ottenheijmsche<sup>14</sup>) – mit einem Dimethyl-indolenin-carboxamid beginnende – nahezu analog, was auch in Lit.<sup>2</sup>) nicht erwähnt wird.

---

<sup>13</sup>) Lit.<sup>10</sup>), eingegangen am 24. 2. 1975.

<sup>14</sup>) Lit.<sup>1</sup>) und <sup>2</sup>), Eingangsdatum der Kurzmitteilung Lit.<sup>1</sup>) 7. 7. 1975.