

Entgegnung zur Bemerkung von *U. Schmidt*¹⁾ zur „Three-step Synthesis of a Gliotoxin Analogue . . .“

Harry C. J. Ottenheijm

Institut für Organische Chemie, Universität Nijmegen,
Toernooiveld, Nijmegen, die Niederlande

Eingegangen am 14. Dezember 1977

Die Bemerkungen von *U. Schmidt* und Mitarbeitern¹⁾ zu unseren Publikationen^{2,3)} über die Synthese von Gliotoxin-Analoga könnten, wie ich annehme ungewollt, an der Authentizität unserer Arbeiten auf diesem Forschungsgebiet Zweifel wecken. Dem möchten wir mit der Feststellung zuvorkommen, daß der von uns verwendete Reaktionsplan in einem im Januar 1973 beim S.O.N. (Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland) eingereichten Förderungsantrag⁴⁾ vollständig beschrieben wird⁵⁾. Die Veröffentlichungen, aus denen hervorgeht, daß *Schmidt* und Mitarbeiter ein ähnliches Reaktionsschema vor Augen hatten, sind alle jüngeren Datums⁶⁾. Die Verwandtschaft der Wiener und Nijmegener Arbeiten aus den Jahren 1974–1976 ist demnach rein zufällig.

Zu dem Vorwurf, daß wir die Ergebnisse der Wiener Gruppe in unseren Publikationen nicht gebührend berücksichtigen⁷⁾, möchte ich bemerken, daß insgesamt vier Arbeiten von *U. Schmidt* an sechs Stellen von uns zitiert werden³⁾. Außerdem ist die Übereinstimmung in den verwendeten Reaktionsschritten geringer als von *Schmidt* suggeriert wird. Unsere Dreistufensynthese beginnt mit der Addition von Brenztraubensäurechlorid an die C=N-Bindung eines Indolenins, wodurch ein Pyruvoylindolin-Derivat entsteht, welches in C-2-Position eine leicht durch S-Funktionen austauschbare Cl-Gruppe besitzt. Diese Methode ist grundsätzlich seit 1929 bekannt⁸⁾ und wurde von uns schon 1971 in Modellreaktionen verwendet⁹⁾. Außerdem führt diese Reaktion wegen der C-2-Funktionalisierung zu anderen Verbindungen als den von *Schmidt* beschriebenen acylierten Peptiden^{6a)}.

Der intramolekulare Ringschluß im zweiten Reaktionsschritt stimmt mit der von *U. Schmidt* beschriebenen Reaktion überein¹⁰⁾. In beiden Publikationen haben wir dies und die überein-

¹⁾ *U. Schmidt, J. Häusler, E. Öhler und H. Poisel*, Chem. Ber. **110**, 3722 (1977).

²⁾ *H. C. J. Ottenheijm, G. P. C. Kerkhoff, J. W. H. A. Bijen und T. F. Spande*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1975**, 768.

³⁾ *H. C. J. Ottenheijm, J. D. M. Herscheid, G. P. C. Kerkhoff und T. F. Spande*, J. Org. Chem. **41**, 3433 (1976).

⁴⁾ Dieser Antrag ist in Niederländischer Sprache geschrieben worden. Eine Kopie und eine Übersetzung des betreffenden Absatzes wurde der Redaktion der Chemischen Berichte zur Verfügung gestellt.

⁵⁾ Im Subventionsantrag wurde erwähnt, daß es uns noch nicht gelungen war, die Schlüsselverbindung in diesem Arbeitsplan, das Brenztraubensäurechlorid, herzustellen. Als uns dies später gelang (*H. C. J. Ottenheijm und J. H. M. de Man*, Synthesis **1975**, 163) wurde die andersartige, von *Schmidt* beschriebene Methode explizit erwähnt.

⁶⁾ ^{6a)} *J. Häusler und U. Schmidt*, Chem. Ber. **107**, 145 (1974). — ^{6b)} Und folgende Arbeiten.

⁷⁾ Diese Auffassung, die *U. Schmidt* bereits 1975 der Chemical Society vorlegte, wurde von dieser damals als unbegründet abgewiesen.

⁸⁾ *H. Leuchs, H. Heller und H. Hoffmann*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 871 (1929).

⁹⁾ *H. C. J. Ottenheijm, T. F. Spande und B. Wütkep*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1989 (1973).

¹⁰⁾ Eine übereinstimmende, intermolekulare Modellreaktion wurde 1974 von uns eingereicht; *H. C. J. Ottenheijm, A. D. Potman und T. van Vroonhoven*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **94**, 135 (1975).

stimmende Diastereoselektivität der Reaktion explizit erwähnt. Interessanterweise haben noch zwei Arbeitsgruppen — anscheinend auch unabhängig von *Schmidt* — diese Ringschlußreaktion studiert^{11, 12)}.

Bei der Einführung der Mercaptogruppen im dritten Schritt haben wir schon früh festgestellt²⁾, daß Durchleiten von H₂S (ohne Katalysator) zu einer raschen Austauschreaktion an C-10a führt, aber auch gleichzeitig zu einer *exo*-Methylengruppe an C-3. Wir erkannten, daß die C-3-SH-Gruppe durch eine regioselektive Addition von H₂S in α -Stellung eingeführt werden müßte. Aus der neueren Literatur^{11, 13)} ist bekannt, daß eine derartige Reaktion nur in stark saurer Lösung verläuft (CF₃SO₃H, HCl). Von den verschiedenen Katalysatoren (BF₃-Etherat, *p*-TosOH, CF₃CO₂H und ZnCl₂) die wir versucht haben, stellte sich ZnCl₂ als der beste heraus. Für die Einführung *beider* SH-Gruppen verwendet *U. Schmidt* dagegen eine doppelte OR \rightarrow SH-Austauschreaktion. Selbst *U. Schmidt* macht bis jetzt einen Unterschied zwischen dieser Austauschreaktion und der von uns verwendeten α -Addition¹⁴⁾. Wir betrachteten demnach die Eignung des Zinkchlorides für beide Reaktionen als zufällig. Nach der Publikation von *Schmidts* Bemerkungen bedauern wir es, diesem Befund nicht mehr Aufmerksamkeit geschenkt zu haben.

Es ist klar, daß es deutliche Parallelen gibt zwischen den Arbeiten der Wiener und Nijmegener Gruppe. Deshalb möchte ich hier bemerken, daß wir schon im Mai 1972 in *Wien* und aufs neue im Oktober 1975 in *Aachen* versucht haben, mit Herrn *U. Schmidt* unser gemeinsames Arbeitsgebiet zu besprechen und eventuell abzustecken. Wir bedauern sehr, daß uns dies nicht gelungen ist.

¹¹⁾ J. A. Marshall, T. F. Schlaf und J. G. Csernansky, *Synth. Commun.* **5**, 237 (1975).

¹²⁾ B. W. Bycroft und G. R. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 988.

¹³⁾ P. J. Machin und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 698.

¹⁴⁾ J. Häusler, R. Jahn und U. Schmidt, *Chem. Ber.* **111**, 361 (1978). Nach den Autoren verläuft eine α -Addition „an Dehydrocycloidiptiden räumlich weder übersichtlich noch einheitlich“. Aus unseren Arbeiten^{2, 3)} folgt jedoch, daß mit ZnCl₂ eine vollständige α -Addition stattfindet.