

Aminosäuren und Peptide - XXXXIII<sup>1</sup>. Synthese von Chlamydocin + epi-Chlamydocin

Von Ulrich Schmidt\*, Thomas Beuttler, Albrecht Lieberknecht und Helmut  
Griesser

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universi-  
tät Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Abstract: The total synthesis of the cytostatic Chlamydocin together with  
his diastereomer epi-Chlamydocin is described.

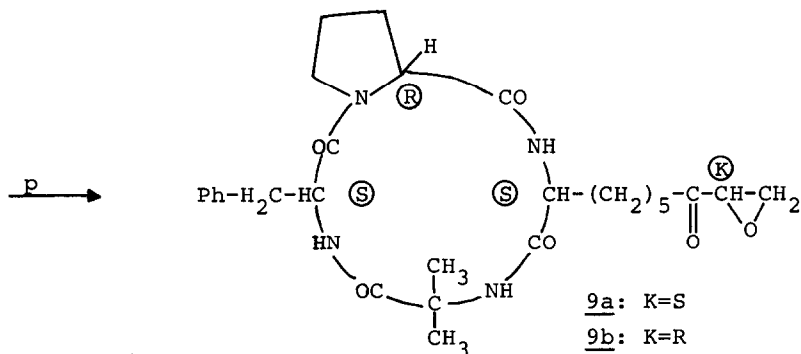
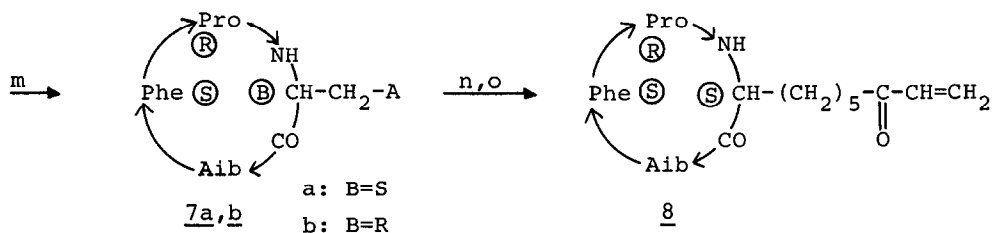
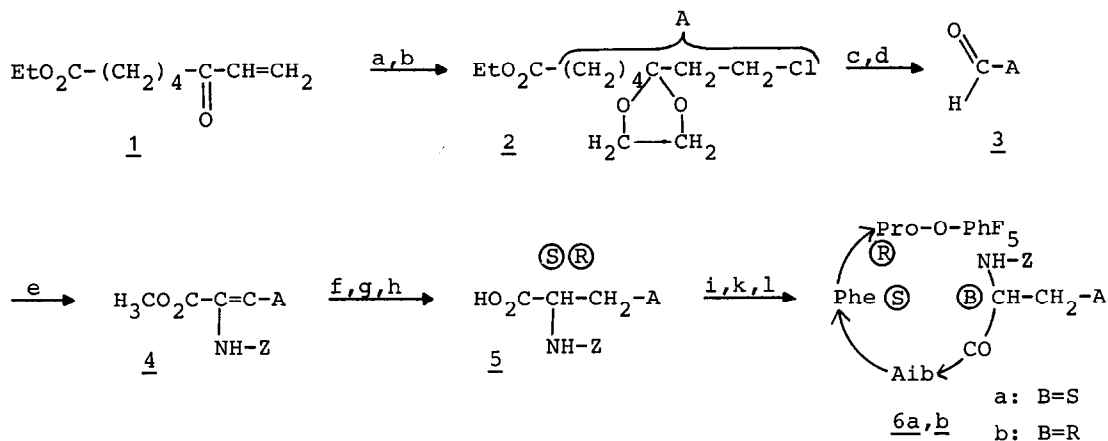
Chlamydocin (9a), ein cyclisches Tetrapeptid wurde 1976 aus Kulturen von Di-  
heterospora-chlamydosporia isoliert und aufgeklärt<sup>2</sup>. Es zeigte ausgeprägte  
cytostatische Wirkung in vitro (stärker als Colchicin, Actinomycin D und  
Vineristin), wurde aber durch Serum schnell deaktiviert<sup>3</sup>. - Charakteristi-  
scher Baustein des Cyclopeptids ist die S-2-Amino-S-9,10-epoxi-8-oxo-decan-  
säure. Modellversuche zur Synthese einfacher Analoga wurden beschrieben, bei  
denen im Cyclotetrapeptid die 2-Amino-9,10-epoxi-8-oxo-decansäure durch Ala-  
nin ersetzt war<sup>4</sup>.

Zum Aufbau dieser Aminosäure<sup>5</sup> - für die Peptidsynthese und den Ringschluß  
maskiert als  $\beta$ -Chlorethyl-ethylenketal - wählten wir den Weg über die ent-  
sprechende  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäure, da sich so die Chance einer enantioselekti-  
ven Hydrierung zur S-Aminosäure bot: an das leicht zugängliche Vinylketon<sup>6</sup> (1)  
addierte man Chlorwasserstoff und schützte die Carbonylgruppe als Ethylenke-  
tal. Reduktion und Oxidation wandelnden Ester (2) in den Aldehyd (3) um,  
der mit Z-2-(dimethoxyphosphoryl)-glycinmethylester zur Dehydroaminosäure-  
verbindung (4) kondensiert wurde<sup>7</sup>. Hydrierung, Reacylierung und Verseifung  
ergaben die racemische Z-Aminosäure (5), die mit Aminoisobutyryl-S-phenyl-  
alanyl-R-prolinmethylester bei Aktivierung mit DCCD zum Gemisch der beiden  
diastereomeren linearen Tetrapeptidester umgesetzt wurde. Verseifung des Me-  
thylesters und Veresterung zum Gemisch der beiden diastereomeren Pentafluor-  
phenylester (6a+6b) führte zum Edukt für die Ringschlußreaktion.

Auch in diesem Fall<sup>8</sup> bewährte sich die von uns entwickelte Cyclisierungsmethode durch "katalytische Hydrierung unter Verdünnungsbedingungen"<sup>9</sup>.

Das - dem Naturstoff in seiner Konfiguration entsprechende - SSR-Cyclopeptid (7a) bildete sich in nahezu quantitativer Ausbeute. Die "falsche" RSR-Verbindung (7b) entstand in geringer Menge (25 %) und ließ sich durch Mitteldruckchromatographie abtrennen. Nach Hydrolyse des Ethylenketals eliminierte man Chlorwasserstoff zum Vinylketon (8). Bei der folgenden Epoxidation wird ein weiteres Asymmetriezentrum gebildet. Unsere Hoffnung, in aprotischem Lösungsmittel eine Orientierung der Carbonylgruppe am Peptidring und damit eine Induktion zu erreichen, wurde enttäuscht. Mit Wasserstoffperoxid und organischen Hydroperoxiden unter Basenkatalyse in Methylenchlorid erhielten wir stets nur eine Mischung (9a) + (9b)<sup>10</sup>, die sich nicht auftrennen ließ<sup>11</sup> und nach dem CD-Spektrum aus annähernd gleichen Mengen beider Diastereomere besteht<sup>12</sup>.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der BASF AG für die Unterstützung dieser Arbeiten. Wir danken der Degussa AG für Chemikalienspenden, Frau Dr.A.Closse für eine Probe Chlamydocin, Dr.W.Rozdzinski für die Aufnahme zahlreicher Massenspektren, Dr.J.Müller für die Aufnahme von CD-Spektren und Prof.Dr.P.Fischer für die Analyse der NMR-Spektren.



1 → 2: quant.  
2 → 3: 86 %      6a → 7a: 85 %  
3 → 4: 84 %      6b → 7b: 25 %  
4 → 5: 68 %      7a → 8: 87 %  
5 → 6: 77 %      8 → 9a+9b: 70 %

a: HCl; b: 2-Ethoxy-1,3-dioxolan, Ethylenglykol; c: Red-Al; d: Pyridinium-chlorochromat; e: N-Carbobenzoxy-2-(dimethoxyphosphoryl)-glycinmethylester, Lithium-diisopropylamid; f: H<sub>2</sub>/Pd; g: Z-Cl; h: NaOH; i: H-Aib-S-Phe-R-Pro-OCH<sub>3</sub>/DCCD; k: NaOH; l: C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>OH/DCCD; m: H<sub>2</sub>/Pd; n: Oxalsäure/Dioxan/H<sub>2</sub>O; o: Na-acetat; p: t-BuOOH/KHCO<sub>3</sub>.

## Literatur und Anmerkungen

- 1 41.Mitteil.: U.Schmidt, A.Lieberknecht, H.Bökens und H.Griesser, J.Org. Chem., Juli 1983, im Druck.
- 2 A.Closse, R.Huguenin, Helv.Chim.Acta 57, 533 (1974); Konformationsbestimmung durch RÖ-Diffraktion: J.L.Flippen und J.L.Karle, Biopolymers 15, 1081 (1976).
- 3 H.Stähelin, A.Trippmacher, Europ.J.Cancer 10, 801 (1974).
- 4 D.H.Rich et al., J.Am.Chem.Soc. 101, 5412 (1979); *ibid.* 102, 1112 (1980); J.Org.Chem. 47, 2982 (1982).
- 5 Das Diastereomerenmischungs dieser Aminosäure wurde über eine Dithiansynthese aufgebaut<sup>2</sup>.
- 6 US-Pat. 2894965 (1959), American Cyanamid Corp., Erf.: M.W.Bullock; zitiert in Houben-Weyl, 4.Aufl., Bd.7/2a, S.446, Thieme Verlag Stuttgart, 1973.
- 7 U.Schmidt, A.Lieberknecht, U.Schanbacher, Th.Beuttler, J.Wild, Angew. Chem. 94, 797 (1982); Angew.Chem,Int.Ed.Engl. 21, 776 (1982); Angew.Chem. Suppl. 1982, 1682.
- 8 J.Pastuszak, J.H.Gardner, J.Singh, D.H.Rich haben das Ringmodell cyclo(Aib-Phe-D-Pro-Ala) durch Ringschluß am Alaninstickstoff über den Hydroxysuccinimidester in 44 % Ausbeute gewonnen. J.Org.Chem. 47, 2982 (1982). Beim Ringschluß nach Lit. 9 bildet sich das gleiche Cyclopeptid in nahezu theoretischer Ausbeute.
- 9 U.Schmidt, A.Lieberknecht, H.Griesser, J.Talbiersky, J.Org.Chem. 47, 3261 (1982).
- 10 Epoxidierungen mit chiralen Basen und chiralen Hydroperoxiden ergaben keine Induktion.
- 11 Weder bei der HPLC an LiChrosorb Si 60 (5 µm) (Merck) noch an reversed phase LiChrosorb RP 18 (Merck) ließ sich die Andeutung einer Auftrennung beobachten.
- 12 Die NMR-Spektren (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz) des Gemisches (9a+9b) und des Naturstoffs (9a) waren identisch. Die Drehung des Syntheseprodukts war jedoch 34° niedriger als die des Naturstoffs. Aus dem CD-Spektrum des Syntheseprodukts folgt zweifellos, daß es sich um eine Mischung aus annähernd gleichen Teilen (9a) und (9b) handelt: Die Kurvenabschnitte, die die Peptidkonfiguration widerspiegeln (220-255 nm), sind bei Syntheseprodukt und Naturstoff völlig identisch. Beim Maximum der Epoxy-ke-ton-Absorption ( $\lambda_{\max}$  288 nm) ist dagegen beim Synthesegemisch (9a+9b) kein CD vorhanden.

(Received in Germany 26 May 1983)