

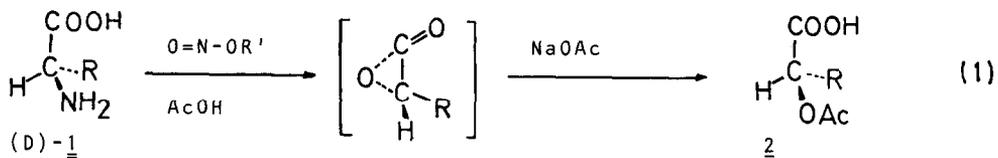
STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON D- α -HYDROXYCARBONSÄUREN BZW. D- α -HYDROXYCARBON-
 SÄUREN ENTHALTENDEN DEPSIPEPTIDEN AUS L-AMINOSÄUREN

Hans-Georg Lerchen und Horst Kunz*

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, D-6500 Mainz, Germany

Summary: Depsipeptides containing D- α -hydroxy carboxylic acids are efficiently synthesized by the reactions of L- α -halo-carboxylic acid esters (obtained from L-amino acids) with caesium salts of N-protected amino acids.

Natürliche Depsipeptide, wie die antibiotisch wirkenden Enniatine¹⁾ und das Valinomycin²⁾, enthalten häufig D-konfigurierte α -Hydroxycarbonsäuren, insbesondere D- α -Hydroxyisovaleriansäure (D-Hyiv-OH). Diese Verbindungen werden bisher aus den teuren und optisch meist nicht reinen D-Aminosäuren 1 durch Umsetzung mit Isoamylnitrit und Natriumacetat in Eisessig gewonnen^{3,4)}.



Für die Depsipeptidsynthese müssen die zunächst anfallenden O-Acetyl-Derivate 2 in die tert.-Butylester überführt und von der O-Acetylgruppe befreit werden. Erst die so erhaltenen D- α -Hydroxycarbonsäure-tert.-butylester können mit N-geschützten Aminosäuren zu Depsipeptiden verknüpft werden.

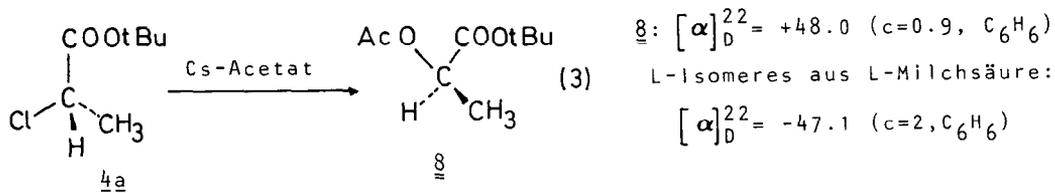
Für unsere Depsipeptidsynthesen mit neuen Schutztechniken⁵⁾ haben wir nach einem einfacheren und effektiveren Zugang zu Depsipeptiden mit D- α -Hydroxycarbonsäure-Bausteinen gesucht. Wir erzeugen die D-Hydroxysäure-Elemente aus den billigeren, optisch reinen L-Aminosäuren (L)-1, die mit Natriumnitrit in wässriger HBr oder HCl in die L- α -Halogen-carbonsäuren 3⁶⁾ und mit Isobuten in deren tert.-Butylester 4 umgewandelt werden. Die L- α -Halogen-carbonsäure-tert.-butylester 4 reagieren mit den Cäsiumsalzen N-geschützter Aminosäuren

Tabelle 1 Geschützte Depsipeptide aus Cäsiumsalzen N-geschützter Aminosäuren 5 und α -Halogen-carbonsäure-tert.-butylestern 4 nach (2) ⁸⁾

Reaktanden	t-Butylester <u>6</u>	Ausb. %	$[\alpha]_D^{23}$ (c, Solvens)	N-deblockierte t-Butylester	Ausb. %	$[\alpha]_D^{23}$ (c, Solvens)
<u>5a</u> <u>4a</u>	<u>6a</u> Z-Val-D-Lac	87	+ 14.4 (2.4 (2.4 (CHCl ₃)))	<u>7a</u>	91	+ 55.3 (0.5, CH ₃ OH)
<u>5a</u> <u>4b</u>	<u>6a</u> Z-Val-D-Lac	97	+ 10.9 (2, CHCl ₃)	<u>7a</u>	91	+ 50.9 (0.8, CH ₃ OH)
<u>5b</u> <u>4c</u>	<u>6b</u> Z-NMeVal-D-Hyiv	85	-67.1 (0.75, C ₆ H ₆) ^{a)}	<u>7b</u>	72	+ 23.6 (0.6, C ₆ H ₆) ^{b)}
<u>5c</u> <u>4c</u>	<u>6c</u> Bzl-NMeVal-D-Hyiv	83	-56.0 (0.5, C ₆ H ₆)	<u>7b</u>	73	+ 23.9 (0.75, C ₆ H ₆) ^{b)}
<u>5c</u> (D)- <u>4c</u>	<u>6d</u> Bzl-NMeVal-L-Hyiv	74	-58.4 (0.34, C ₆ H ₆)	<u>7c</u>	75	-32.8 (0.6, C ₆ H ₆)
<u>5d</u> <u>4c</u>	<u>6e</u> Bzl-NMelle-D-Hyiv	87	-56.4 (0.4, C ₆ H ₆)	<u>7d</u>	74	+ 22.2 (0.4, C ₆ H ₆) ^{c)}

a) Lit. ³⁾: $[\alpha]_D^{26} = -64.7$ (0.98, C₆H₆); b) Lit. ³⁾: $[\alpha]_D^{25.5} = 24.8$ (0.96, C₆H₆); Lit. ⁴⁾: $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (0.7, C₆H₆); c) Lit. ⁹⁾: $[\alpha]_D^{26} = +23.3$ (1.1, C₆H₆).

Die Reaktion kann natürlich auch zur Synthese der D-Hydroxysäure-Derivate selbst genutzt werden, wie die Herstellung des D-O-Acetyl-milchsäure-esters 8 zeigt (Schema 3):



Die hohe Stereokontrolle der invertiven Esterbildung nach Schema (2) wird durch den Drehwertvergleich für die Produkte 6/7 mit Literaturdaten ^{3,4,9)} deutlich. Sie wird darüberhinaus eindeutig belegt durch die 400 MHz-¹H-NMR-Spektren der diastereomeren Verbindungen 7b und 7c: Im Spektrum des über 6c hergestellten Diastereomeren 7b, dessen D- α -Hydroxyisovaleriansäure-Baustein aus L-Valin erzeugt wurde, ist keine Verunreinigung durch ein zweites Diastereomeres nachzuweisen. Demgegenüber zeigt das Spektrum des zur Kontrolle über 6d hergestellten Diastereomeren 7c, dessen L- α -Hydroxyisovaleriansäure-Element aus weniger reinem D-Valin gewonnen werden mußte, deutlich die Signale des anderen Diastereomeren (7b) an ¹⁰⁾.

Die geringere optische Reinheit des D-Milchsäure-Derivats 6a, wenn es über die L- α -Brompropionsäure 3b hergestellt wurde, ist vermutlich auf einen teil-

weisen Finkelstein-Austausch bei der Gewinnung von 3b zurückzuführen. Diese Gefahr kann durch Verkürzung der Reaktionszeit oder durch Verwendung der analogen Chlorverbindung 3a umgangen werden.

Das in Schema (2) wiedergegebene Verfahren eröffnet nach diesen Ergebnissen im Vergleich zu den bisherigen Methoden einen kürzeren und effektiveren Zugang zu Depsipeptiden mit D-konfigurierten α -Hydroxycarbonsäuren, wobei diese aus den billigeren und optisch reineren L-Aminosäuren erzeugt werden können.

- 1) P.A.Plattner, U.Nager und A.Boller, *Helv.Chim.Acta* 31 (1948), 594.
- 2) H.Brockmann und G.Schmidt-Kastner, *Chem.Ber.* 88 (1955), 57.
- 3) P.A.Plattner, K.Vogler, R.O.Studer, P.Quitt und W.Keller-Schierlein, *Helv.Chim.Acta* 46 (1963), 927.
- 4) M.M.Shem'yakin, Y.A.Ovchinnikov, A.A.Kiryuskin und V.T.Ivanov, *Tetrahedron Lett.* 1962, 301.
- 5) H.Kunz und H.-G.Lerchen, *Angew.Chem.* 96, (1984), 798, *Angew.Chem., Int.Ed. Engl.* 23 (1984) 808.
- 6) S.C.J.Fu, S.M.Birnbaum und J.P.Greenstein, *J.Am.Chem.Soc.* 76, (1954) 6054.
- 7) B.F.Gisin, *Helv.Chim.Acta* 56 (1973), 1476.
- 8) Arbeitsvorschrift: 50 mmol der geschützten Aminosäure werden in 200 ml Methanol/H₂O(10:1) mit 20 proz. Cs₂CO₃-Lösung auf pH7 gebracht und zur Trockne eingedampft. Vom Rückstand destilliert man zweimal 120 ml Dimethylformamid ab. Das kristalline Cäsiumsalz 5 wird in 120 ml Dimethylformamid mit 50 mmol des α -Halogencarbonsäureesters 4 20h bei Raumtemp. gerührt. Man dampft zur Trockne ein, setzt 300 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat zu, schüttelt die wäßrige Phase nochmals mit 150 ml Ethylacetat aus und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhält man die reinen geschützten Didepsipeptide 6.
- 9) P.Quitt, R.O.Studer und K.Vogler, *Helv.Chim.Acta* 46 (1963), 1715.
- 10) 400 MHz-¹H-NMR(CDCl₃): H-L-NMeVal-D-Hyiv-OtBu 7b: δ = 4.67 (d, J=4.8, α -CH von L-Hyiv); 2.98 (d, J=6Hz, α -CH von L-NMeVal).
H-L-NMeVal-L-Hyiv-OtBu 7c: δ = 4.69 (d, J=4.5 Hz, α -CH von L-Hyiv); 2.94 (d, J=5.4 Hz, α -CH von L-NMeVal).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

(Received in Germany 1 July 1985)