

Cyclohexanspiro-5'-(2'-thiazolin-4'-carbonsäureäthylester) (4b)

6.3 g (30 mmol) (5)<sup>14)</sup> erhitzte man in 30 ml Benzol mit 1.45 g (3.0 mmol) feingepulvertem P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> 5 h unter Rückfluß. Man dekantierte und zog das Solvens im Vakuum am Rotationsverdampfer ab. Destillation ergab 3.8 g (55%) (4b) (ca. 90% rein, gleiches NMR-Spektrum wie ein authentisches Präparat, vgl. oben).

Eingegangen am 10. September 1973 [Z 931]

## Synthese von Valinomycin nach der Phosphitmethode<sup>[\*\*]</sup>

Von Manfred Rothe und Wolfgang Kreiß<sup>[\*]</sup>

Herrn Professor Hans Brockmann zum 70. Geburtstag gewidmet

Valinomycin ist ein alternierend aus Amino- und Hydroxysäuren aufgebautes makrocyclisches Depsipeptid<sup>[1]</sup> der Struktur: cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)<sub>3</sub><sup>[2]</sup>. Antibiotische Aktivität sowie die Eigenschaft, Kalium-Ionen durch Lipidmembranen zu transportieren, rechtfertigen die Entwicklung leistungsfähiger Synthesewege.

Alle bisherigen Darstellungsverfahren verliefen über ein lineares Dodecapeptid, das durch Fragmentkondensation (klassisch und Festphasenmethode) erhalten und nach der Säurechloridmethode<sup>[3]</sup> cyclisiert wurde.

Wir wendeten zum Ringschluß die Phosphitmethode an<sup>[4-6]</sup>.

Die symmetrische Struktur des Valinomycins erlaubte als weitere wesentliche Vereinfachung die direkte Synthese aus einer Tetradsipeptideinheit durch Cyclotrimerisierung. Außerdem wurden die schon bekannten<sup>[7]</sup> oligomeren Cycloocta- und -hexadecapeptide sowie das bisher nicht beschriebene Anfangsglied der polymerhomologen Reihe, cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac), erhalten. Eine Trennung aller vier cyclischen Verbindungen gelang durch Gelchromatographie (Sephadex LH 20/Methanol), die Charakterisierung durch Massen- und IR-Spektroskopie, bei den bekannten Verbindungen durch Vergleich von Fp und  $[\alpha]_D$  mit den Literaturwerten.

Tabelle 1. Cyclisierung des Tetradsipeptids H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)OH.

Tetradsipeptid c [mol/l]	Cyclodepsipeptid-Ausb. [%]		
	Tetra-	Octa-	Dodeca- (Valinomycin)
0.05	5	14	2
0.01	7	1	0.1

An den Sequenzen H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac)<sub>n</sub>OH (n = 1, 2, 3) wurden Cyclisierungsversuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Aus der Sequenz mit n = 1

[\*] Prof. Dr. M. Rothe und Dipl.-Chem. W. Kreiß  
Organisch-Chemisches Institut der Universität  
65 Mainz, Saarstraße 21

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[\*\*] Cyclische Peptide, 19. Mitteilung. – 18. Mitteilung: [6].

wurden neben dem Cyclotetradepsipeptid die nächsten beiden Ringhomologen mit n = 2 und 3 (darunter Valinomycin) isoliert. Das lineare Octapeptid lieferte Cycloocta- und Cyclohexadecadepsipeptid, während bei der Cyclisierung des Dodecapeptids (n = 3) außer Valinomycin keine anderen Ringe erhalten wurden. Ausbeute und Verhältnis der cyclischen Oligomeren hängen stark von der Konzentration der eingesetzten linearen Vorstufe ab und sind im Einklang mit dem Verdünnungsprinzip (Tabelle 1).

Die höchsten Cyclodepsipeptidausbeuten variieren, wohl aus sterischen Gründen, mit der Kettenlänge des eingesetzten linearen Depsipeptids (Tabelle 2).

Tabelle 2. Abhängigkeit der Cyclisierungstendenz von der Kettenlänge.

n	H(Val-D-Hyv-D-Val-Lac) <sub>n</sub> OH c [mol/l]	cyclo-(Val-D-Hyv-D-Val-Lac) <sub>n</sub> Ausb. [%]
1	0.01	9
2	0.001	74
3	0.01	33

Die bisher beschriebenen Ergebnisse beweisen die Eignung der Phosphitmethode für den Ringschluß von Depsipeptidsequenzen. Hervorzuheben sind schnelle und einfache Durchführung (Eintopfverfahren) neben leichter Aufarbeitung. Die Reaktionsbedingungen (relativ hohe Temperatur, Diäthylphosphit als Lösungsmittel) sprechen besonders für die Anwendung auf sterisch an der Cyclisierung gehinderte oder schwerlösliche Sequenzen.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das lineare Depsipeptid wird zusammen mit 2 Äquiv. o-Phenylenchlorophosphit in Diäthylphosphit gelöst und unter Stickstoff auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Zur Cyclisierung werden 3 Äquiv. Triäthylamin, in 10 ml Diäthylphosphit gelöst, unter starkem Rühren zugetropft. Der Ansatz wird noch 30 min bei gleicher Temperatur gerührt, abgekühlt und im Ölpumpenvakuum eingengt. Der ölige Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und mit 10-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Einengen der organischen Phase wird an Sephadex LH 20 chromatographiert (Laufmittel: Methanol); die oligomeren Cyclodepsipeptide werden aus dem fraktionierten Eluat erhalten.

Eingegangen am 28. September 1973 [Z 936]

[1] H. Brockmann u. G. Schmidt-Kastner, Chem. Ber. 88, 57 (1955).

[2] Abkürzungen: Val = L-Valin, D-Val = D-Valin, D-Hyv = D-α-Hydroxyisovaleriansäure, Lac = L-Milchsäure.

[3] M. M. Shemyakin, N. A. Aidanova, E. I. Vinogradova u. M. Yu. Feigina, Tetrahedron Lett. 1963, 1921; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1966, 2143; B. F. Gisin, R. B. Merrifield u. D. C. Tosteson, J. Amer. Chem. Soc. 91, 2691 (1969); G. Losse u. H. Klengel, Tetrahedron 27, 1423 (1971).

[4] M. Rothe, I. Rothe, H. Brünig u. K.-D. Schwenke, Angew. Chem. 71, 700 (1959).

[5] M. Rothe u. F. Eisenbeiß, Angew. Chem. 80, 907 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 883 (1968).

[6] M. Rothe, R. Theysohn, D. Mühlhausen, F. Eisenbeiß, W. Schindler u. M. Zamani in J. Meienhofer: Chemistry and Biology of Peptides, Proc. 3rd Amer. Peptide Sympos., Ann. Arbor Sci. Publ., Ann Arbor 1972, S. 51.

[7] M. M. Shemyakin, E. I. Vinogradova, M. Yu. Feigina, N. A. Aidanova, N. F. Loginova, I. D. Ryabova u. I. A. Pavlenko, Experientia 21, 548 (1965).