

verglichen, das die Kronenkonformation einnimmt, wenn es aus Methanol kristallisiert wird. Die entsprechenden Werte in den früher untersuchten „Kronen“ sind ähnlich^[3a,3b].

Tabelle 1. Konformationswinkel [°] in cyclischen Tripeptiden [a].

<i>cyclo</i> -[L-Pro-(Bz)Gly] ₂ [3c]				<i>cyclo</i> -[L-Pro ₂ -D-Pro] Molekül A Molekül B								
φ	-95	+103	-104	-45	-52	104	-47	-50	108			
ψ	95	96	88	107	-21	-56	109	-20	-48			
ω	0	9	6	-12	6	3	-17	7	-8			
θ	93	80	82	131	137	-77	120	133	-89			
θ-ω	188	183	186	176	189	-181	167	183	-197			

[a] Definition der Winkel nach [8]; φ=C' C_α N C; ψ=N C_α C' N'; ω=C_α C' N C_α; θ=C_α N C_α C'.

Überraschend war der Befund, daß die Kristallstruktur von der „idealen“ Bootkonformation (Abb. 1) abweicht, wie sie sich aus dem Molekülmodell ergibt: Die sterische Hinderung zwischen den C_α-Protonen von Pro¹ und Pro² sowie zwischen dem C_α-Proton von Pro³ und der Peptidbindung Pro¹—Pro² (Abb. 2) wird durch Vertwistung des Bootes vermindert, die im Dreiding-Modell allerdings zu einer gewissen Ringspannung führt. Die aus Modellbetrachtungen erhaltenen Konformationswinkel für die „ideale“ Boot- und für die Twist-Form sind in Tabelle 2 den Röntgenstrukturdaten gegenübergestellt. Demnach liegt die Konformation im Kristall zwischen den beiden idealisierten Modellen.

Tabelle 2. Vergleich der Konformationswinkel φ und ψ [°] im Kristall (Röntgen-Strukturanalyse) und in Modellen.

	Pro	Boot [a]	Kristall [b]	Twist-Boot [a]
φ	1	-33	-45	-70
	2	-85	-52	-20
	3	+100	+104	+105
ψ	1	+100	+107	+110
	2	+20	-21	-50
	3	-95	-56	-55

[a] Fehler ±5°. [b] Fehler ±2°.

Bemerkenswert ist ferner an der Kristallstruktur, daß die Abweichungen der Peptidbindungen von der Planarität (ω=0, θ-φ=180°; vgl. Tabelle 1) nur relativ gering sind und daß sich die sechs Prolinringe in den beiden Molekülen des Kristalls unterscheiden: Nur einer besitzt die Twist-, fünf dagegen die „Briefumschlag“-Konformation^[3]. Diese Strukturen sind wahrscheinlich nur durch geringe Energien voneinander getrennt. Dies zeigt sich einerseits in der Verschiedenheit der Prolinringkonformationen, die offenbar schon durch Packungseffekte im Kristall verursacht werden kann, und andererseits in den großen Werten der thermischen Parameter für die β- und γ-C-Atome der Prolinringe 1 und 2 (Abb. 2). Wir fanden, daß sich die Größe der Ellipsoide sehr gut mit den Relaxationsparametern NT_i der entsprechenden ¹³C-Kerne in der Titelverbindung korrelieren läßt^[9], was auf ähnliche Beweglichkeiten im festen und gelösten Zustand hinweist.

Eingegangen am 19. März 1979,
ergänzt am 26. März 1979 [Z 236]

CAS-Registry-Nummern:

cyclo-[L-Pro₃]: 2277-82-9 / *cyclo*-[L-Pro₂-L-Hyp]: 52107-30-9 / *cyclo*-[L-Pro-(Bzl)Gly]₂: 70493-40-2 / *cyclo*-[L-Pro₂-D-Pro]: 67152-52-7 / *cyclo*-[L-Pro₂-(Bzl)Gly]: 67152-53-8.

[1] C. M. Deber, D. A. Torchia, E. R. Blout, J. Am. Chem. Soc. 93, 4893 (1971).

[2] a) H. Kessler, P. Kondor, G. Krack, P. Krämer, J. Am. Chem. Soc. 100, 2548 (1978); b) H. Kessler, G. Krack, P. Krämer in J. Z. Siemion, G. Kupryszewski:

Peptides 1978. Proc. 15th Europ. Peptide Symposium Gdansk, Wrocław.

[3] Röntgen-Strukturbestimmungen: *cyclo*-[L-Pro₃] [3a, b], *cyclo*-[L-Pro₂-L-Hyp] [3b] und *cyclo*-[L-Pro-(Bzl)Gly]₂ [3c]; a) G. Kartha, G. Ambady, Acta Crystallogr. B 31, 2035 (1975); b) M. E. Drayan, C. L. Coulter, R. Walter, G. Kartha, G. K. Ambady, J. Am. Chem. Soc. 98, 5496 (1976); c) J. W. Bats, H. Fuess, noch unveröffentlicht.

[4] W. Mästle, M. Rothe in J. Z. Siemion, G. Kupryszewski: Peptides 1978. Proc. 15th Europ. Peptide Symposium Gdansk, Wrocław.

[5] In *cyclo*-[L-Pro₂-(Bzl)Gly] kann Benzylglycin aus sterischen Gründen nur die dem Prolinring 3 entsprechende Position einnehmen.

[6] R. Deslauriers, M. Rothe, I. C. P. Smith in J. Meienhofer, R. Walter: Peptides. Proc. 4th Amer. Peptide Symposium, New York, Ann Arbor Science Publ., Ann Arbor 1975.

[7] Durch Benzolzusatz wird das komplexe ¹H-NMR-Spinsystem dreier sich überlagernder 7-Spin-Systeme so weit aufgelöst, daß eine Bestimmung der einzelnen Spinsysteme durch Entkopplungsexperimente möglich wird. Selektive stufenweise ¹H-Entkopplung führt auch zur Korrelation der ¹H-Spinsysteme mit den entsprechenden ¹³C-NMR-Signalen. Die Zuordnung zu den drei Prolinringen erfolgt aufgrund des Fehlens von Pro³ in M (Abb. 1), durch die charakteristischen C_α- und C_β-Verschiebungen für Pro² und durch die ¹H-NMR-Kopplungskonstanten.

[8] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, J. Mol. Biol. 52, 1 (1970).

[9] H. Kessler, A. Friedrich, unveröffentlicht.

Verwendung von biogenetischen Schlüsselverbindungen zur biomimetischen Synthese von Naturstoffen: (S)-Elenolid aus Secologanin^[*]

Von Lutz-F. Tietze und Horst C. Uzar^[*]

Biogenetische Schlüsselverbindungen sind hervorragende Ausgangssubstanzen zur biomimetischen Synthese von Naturstoffen und deren Analoga, da sie in wenigen Stufen zu enantiomer-reinen Produkten umgesetzt werden können. Besonders interessant ist die Verwendung des Monoterpenglycosids Secologanin (1), aus dem in vivo mehr als 1000 Alkaloide mit zum Teil hoher biologischer Aktivität sowie andere Monoterpene entstehen^[1]. Im folgenden beschreiben wir eine Dreistufen-Synthese von (S)-Elenolid (2) aus Secologanin (1).

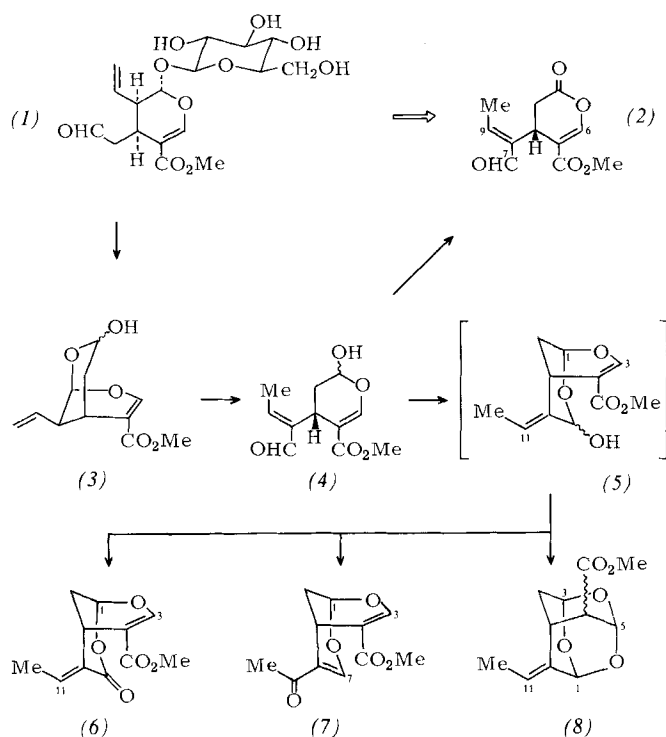
Elenolid (2) wurde gemeinsam mit dem Secologanin-Abkömmling Oleuropein aus *Olea europea* L. isoliert^[2]; man kann daher annehmen, daß sich auch (2) in dieser Pflanze aus (1) bildet^[3]. Wir untersuchten deshalb die Produkte der enzymatischen Spaltung der Glycosidbindung in (1). Aus dem primär gebildeten Bicyclus (3) erhielten wir durch sauer katalysierte Umlagerung (Ether/HCl, 72 h, 53% Ausbeute) das Halbacetal (4) mit E-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung^[4]. Oxidation von (4) mit Pyridiniumchlorochromat in Gegenwart von Natriumacetat^[5] lieferte mit 85% Ausbeute Elenolid (2)^[6] [CH₂Cl₂, 20°C, 90 min; R_F=0.31 (Silicagel/Ether), Fp=156°C (155–156°C^[12])] und mit 5% Ausbeute über das Halbacetal (5) das Lacton (6)^[6] (R_F=0.38).

Aus dem NMR-Signal des Aldehydprotons von (2) bei δ=9.20 leiten wir für die exocyclische Doppelbindung die E-Konfiguration ab (Z-Konfiguration siehe ^[12,7]). Durch Synthese von (2) aus (1) mit bekannter absoluter Konfiguration ergibt sich für das Chiralitätszentrum von (2) die S-Konfiguration.

Die Oxidation von (4) ohne Zusatz von Natriumacetat erfordert 9 h, und man erhält zusätzlich zu (2) (28% Ausbeute) und (6) (16%) das Keton (7)^[6] (11%, R_F=0.26) und das Trioxadamantan (8)^[6,8] (1.2%, R_F=0.54). Die Bildung von (7) läßt sich durch Oxidation eines durch Säure-Katalyse aus (5)

[*] Prof. Dr. L.-F. Tietze, Dipl.-Chem. H. C. Uzar
Organisch-chemisches Institut der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Iridoide, 11. Mitteilung. Die Arbeit wurde vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 10. Mitteilung: L.-F. Tietze, P. Marx, Chem. Ber. 111, 2441 (1978).



intermediär entstandenen Allylkations und die Bildung von (8) durch Addition der Hydroxygruppe an das α,β -ungesättigte Estersystem in (5) erklären.

Eingegangen am 26. März 1979 [Z 243 a]

- [1] G. A. Cordell, *Lloydia* 37, 219 (1974); H. Inouye, S. Ueda, Y. Takeda, *Heterocycles* 4, 527 (1976); L.-F. Tietze, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2535.
 [2] L. Panizzi, M. L. Scarpati, G. Oriente, *Gazz. Chim. Ital.* 90, 1449 (1960); H. C. Beyerman, L. A. van Dijck, J. Levisalles, A. Melera, W. L. C. Veer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1961, 1812.
 [3] Es ist nicht auszuschließen, daß Elenolid ein Artefakt des Oleuropeins ist.
 [4] L.-F. Tietze, G. Kinast, *Chem. Ber.* 109, 3640 (1976).
 [5] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
 [6] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (2): δ = 9.20 (d, J = 1 Hz, 7-H), 7.58 (d, J = 0.5 Hz, 6-H), 6.68 (q, J = 7 Hz, 9-H); (6): δ = 7.44 (s, 3-H), 7.01 (q, J = 7 Hz, 11-H), 5.92 (dd, J = 2 Hz, 1-H); (7): δ = 7.51 (br. s, 3-H, 7-H), 5.96 (dd, J = 2 Hz, 1-H); (8): δ = 5.58 (m, 1-H), 5.46 (q, J = 6.5 Hz, 11-H), 5.18 (m, 3-H, 5-H).
 [7] K. C. Chan, R. A. Jewell, W. H. Nutting, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 33, 3382 (1968).
 [8] Die Konfiguration der Methoxycarbonylgruppe ließ sich durch spektroskopische Methoden nicht eindeutig bestimmen. Ein chemischer Nachweis war aufgrund der geringen Substanzmengen nicht möglich.

Synthese von 1,4-Dihydronicotinsäure-Derivaten durch photochemische Cycloaddition^[**]

Von Lutz-F. Tietze und Klaus Brüggemann^[*]

1,4-Dihydronicotinsäure-Derivate sind von großem therapeutischem Wert bei der Behandlung von Coronardurchblutungsstörungen^[1] und interessieren außerdem als Bestandteile der Oxidoreduktasen. Wir beschreiben hier eine einfache Synthese dieser Substanzklasse durch photochemische Cycloaddition vinyloger Formamide an Olefine.

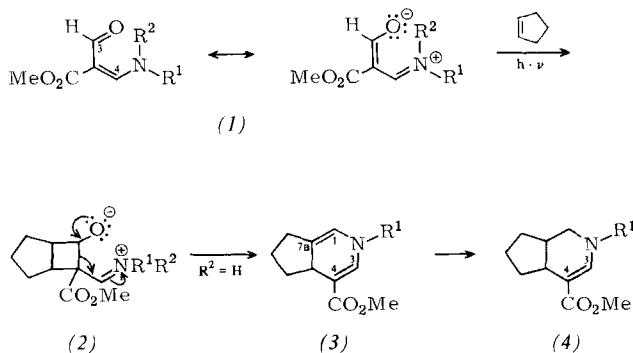
[*] Prof. Dr. L.-F. Tietze, Dipl.-Chem. K. Brüggemann
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Tammanstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Bestrahlung der *N*-monosubstituierten Verbindungen (1)^[2] in Cyclopenten bei -40°C mit einer Quecksilberhochdrucklampe ergibt mit nahezu quantitativer Ausbeute die 1,4-Dihydronicotinsäure-Derivate (3)^[3]. Als mögliche Zwischenstufe läßt sich ein Cyclobutan-Derivat (2) formulieren, das unter Hetero-Retroaldolspaltung und Recyclisierung zu (3) reagieren kann. Hydrierung von (3) mit Pd/C in Methanol liefert (4) und mit Pt/C in Eisessig die perhydrierten Produkte.

Im Gegensatz zu (1a) und (1b) ergeben die *N,N*-Diethyl- und *N,N*-Dibenzyl-Analoga keine Cycloadditionsprodukte. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß hier die *cis-cis*-Konfiguration^[4] nicht durch Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert werden kann^[5].

Die vinylogenen Formamide (1) lassen sich leicht mit 60–90% Ausbeute durch Umsetzung von Diformylsäuremethylester^[6] mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart von Natriumsulfat (Toluol, 20°C , 2 h) herstellen.



- (a), $\text{R}^1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 (b), $\text{R}^1 = \text{H}_3\text{C-CH-C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Arbeitsvorschrift

Eine Lösung von 3.00 g (16.2 mmol) (1a) in 300 ml Cyclopenten/Ether (1:1) wurde auf -40°C gekühlt, mit Stickstoff sauerstofffrei gespült und 7 h mit einer Quecksilberhochdrucklampe (TQ 718, Hanau, Kühlmantel -40°C) in einer Pyrex-Apparatur bestrahlt. Der Fortgang der Reaktion ließ sich chromatographisch (Kieselgel/Ether) und UV-spektroskopisch verfolgen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Produkt (3a) durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Ausbeute 82%). (3a) zerfällt sich in reiner Form sehr schnell und ist nur in Lösung bei ca. -30°C einige Zeit haltbar.

Eingegangen am 26. März 1979 [Z 243 b]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 70576-11-3 / (1b): 70576-12-4 / (3a): 70576-13-5 / $\text{R}^*\text{-R}^*$ -(3b): 70576-14-6 / $\text{R}^*\text{-S}^*$ -(3b): 70576-15-7 / Cyclopenten: 142-29-0 / Diformylsäuremethylester: 50427-65-1 / Butylamin: 109-73-9 / 1-Phenylethylamin: 98-84-0.

- [1] F. Bossert, W. Vater, *Naturwissenschaften* 58, 578 (1971).
 [2] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (1a): δ = 9.76 (d, J = 4 Hz, 3-H), 7.97 (dd, $J_{3,\text{NH}}$ = 14 Hz, $J_{3,4}$ = 4 Hz, 4-H); (1b): δ = 9.80 (d, J = 4 Hz, 3-H), 7.93 (dd, $J_{3,\text{NH}}$ = 14 Hz, $J_{3,4}$ = 4 Hz, 4-H); UV (MeOH): (1a): λ_{max} (lg ϵ) = 299 nm (4.19); (1b): λ_{max} (lg ϵ) = 300 nm (4.27).
 [3] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (3a), (3b): δ = 7.45 (s, 3-H), 5.50 (br. s, 1-H); UV (MeOH): (3a), (3b): λ_{max} (lg ϵ) = 345 nm (\approx 3.4); (3b) liegt als Gemisch der beiden Diastereomere vor.
 [4] D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.* 35, 1632 (1970).
 [5] A. J. Merer, R. S. Mulliken, *Chem. Rev.* 69, 639 (1969); P. E. Eaton, *Acc. Chem. Res.* 1, 50 (1968), zit. Lit.
 [6] G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 540 (1973).