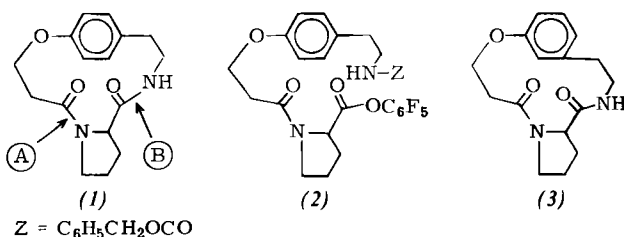


Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorrangige Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Neues Verfahren zur Herstellung von Ansapeptiden; Synthese von Peptidalkaloid-Modellen^[**]

Von Ulrich Schmidt, Helmut Griesser, Albrecht Lieberknecht und Jörg Talbiersky^[*]

Bei Versuchen zur Synthese von Peptidalkaloiden^[1] haben wir ein neues Ringschlußverfahren zum Aufbau dieser 13- und 14gliedrigen Ansapeptide entwickelt. Wir untersuchten die Cyclisierung am Modell (1), das sich von den 14gliedrigen Naturstoffen hauptsächlich im Ersatz einer β -Phenoxyaminosäure durch β -Phenoxypropionsäure unterscheidet. Rapoport et al.^[2] hatten (1) nach dem Nitrophenylesterverfahren durch Ringschluß bei A) aufgebaut^[3a]. Im Hinblick auf Synthesen der Naturstoffe^[3b] erschien uns der Ringschluß an der ungehinderten primären Aminogruppe bei B) jedoch günstiger.



Zum Ringschluß wird die Dioxanlösung des Pentafluorphenylesters (2)^[4] in die schnell gerührte Suspension von Pd/Kohle in Dioxan unter Durchleiten von Wasserstoff bei 90 °C getropft. Als Katalysatoren enthält die Lösung 1 mol

4-Pyrrolidinopyridin^[5] pro mol (2) und 2% Alkohol (auf das Lösungsmittel bezogen). Zunächst wird die Benzyloxycarbonylgruppe hydrogenolytisch entfernt. Der Ringschluß vollzieht sich offenbar an dem noch am Katalysator adsorbierten ω -Aminoester^[9].

Unter Verdünnungsbedingungen werden 50% (1) gebildet (gaschromatographisch bestimmt). Die Ausbeuten sinken drastisch, wenn der Zusatz von Alkohol unterbleibt oder die Alkoholkonzentration über 5% erhöht wird, wenn die Reaktionstemperatur niedriger als 70 °C ist und wenn keine oder andere Basen als Katalysatoren verwendet werden (z. B. Pyridin, *N*-Methylimidazol). Das unter diesen Bedingungen in nur geringer Menge gebildete dimere Cyclopeptid wird in Essigester bei 75 °C zum Hauptprodukt (Ausbeute 45%).

Die kürzeste Brücke bei *para*-Ansaverbindungen, die durch Ringschluß einer *para*-substituierten Benzolverbindung in noch befriedigender Ausbeute gebildet wird, enthält zehn Glieder. Bei der Modellverbindung (1) mit zehn Brückengliedern ist die Entstehung der Brücke durch die *s-trans*-Konformation beider Amidgruppen erschwert.

Verbindung (3) mit 13gliedrigem Ring und 10gliedriger *meta*-Brücke erhielten wir in 80% Ausbeute^[6,9]. (3) bildet sich also wesentlich leichter als (1). Die bisher kürzeste *meta*-Brücke am Benzolring hat neun Glieder (Resorcin-heptamethylenether)^[7].

Bei der Bildung derartig schwierig zugänglicher Ringe führt die neue Methode zu drei- bis viermal besseren Ausbeuten als das Nitrophenylesterverfahren^[2]. Ein weiterer Vorteil ist die wesentlich einfachere Aufarbeitung, da die Reaktionslösung keine Trifluoracetate (aus der Deblockierung der Boc-Gruppe) und kein hochsiedendes Lösungsmittel (Dimethylacetamid) enthält.

Arbeitsvorschrift

In eine schnell gerührte Suspension von 600 mg 5proz. Pd/Kohle in 350 cm³ reinstem Dioxan, das 7 cm³ Ethanol und 40 mg 4-Pyrrolidinopyridin enthält, werden bei 90 °C Innentemperatur 165 mg (2)^[4] in 20 cm³ Dioxan im Verlauf von 18 h^[9] gleichmäßig eingespritzt. Dabei wird langsam Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Man filtriert, dampft ein und isoliert das Produkt durch Mitteldruckchromatographie aus Dichlormethan/Methanol (98:2) an Silicagel; Ausbeute 39 mg (50%) (1). Man nimmt das chromatographisch reine Produkt ($[\alpha]_{546}^{20} = -27.3$ ($c = 1.15$, Ethanol)) in 20 cm³ wasserfreiem Ether auf. Nach einigen Stunden sind ca. 2 mg Racemat^[8] vom Fp = 202–205 °C ausgefallen. Einengen der Mutterlauge liefert das *S*-Enantiomer als Öl ($[\alpha]_{546}^{20} = -28.1$ ($c = 0.56$, Ethanol)). Bei der GC-MS-Kopplung ergaben Racemat und *S*-Enantiomer gleiche Spektren und Retentionszeiten.

Eingegangen am 4. Februar,
ergänzt am 27. Februar 1980 [Z 699a]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Ing. H. Griesser, Dr. A. Lieberknecht, Dr. J. Talbiersky
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Synthese von Peptidalkaloiden. 1. Mitteilung: Über Aminosäuren und Peptide, 30. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG unterstützt. – Als 29. Mitteilung gilt: U. Schmidt, E. Öhler, J. Häusler, H. Poisel, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 37, 251 (1979); 28. Mitteilung: E. Öhler, U. Schmidt, Chem. Ber. 112, 107 (1979).

[1] Übersicht: R. Tschesche, E. U. Kauffmann in R. H. F. Manske: The Alkaloids. Vol. 15. Academic Press, New York 1975.

[2] J. Clark Lagarias, R. A. Houghton, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 100, 8202 (1978).

[3] a) Nach Abspaltung der Boc-Gruppe wurde die Lösung des ω -Aminocarbon-säure-nitrophenylesters als Trifluoressigsäure-Salz in Dimethylacetamid während 50 h in 90 °C warmes Pyridin eingetropt. Die Ausbeute an (1) als Öl beträgt nach [2] 24%; ein Drehwert ist nicht angegeben [2]. Beim Nacharbeiten bestimmten wir die Ausbeute gaschromatographisch zu 12%. b) Siehe U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Häusler, Angew. Chem. 93, 272 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 3 (1981).

[4] Synthese von (2): Addition von *p*-Hydroxyphenylacetonnitril an Acrylsäuremethylester, Verseifung der Estergruppe, Verknüpfung mit L-Prolinbenzyl-

ester (DCCD-Verfahren), katalytische Hydrierung der Nitrilgruppe und hydrogenolytische Spaltung der Benzylestergruppe, Acylierung der primären Aminogruppe mit Benzylchlorformiat (Z-Cl) und Bildung des Pentafluorphenylesters (DCCD-Verfahren).

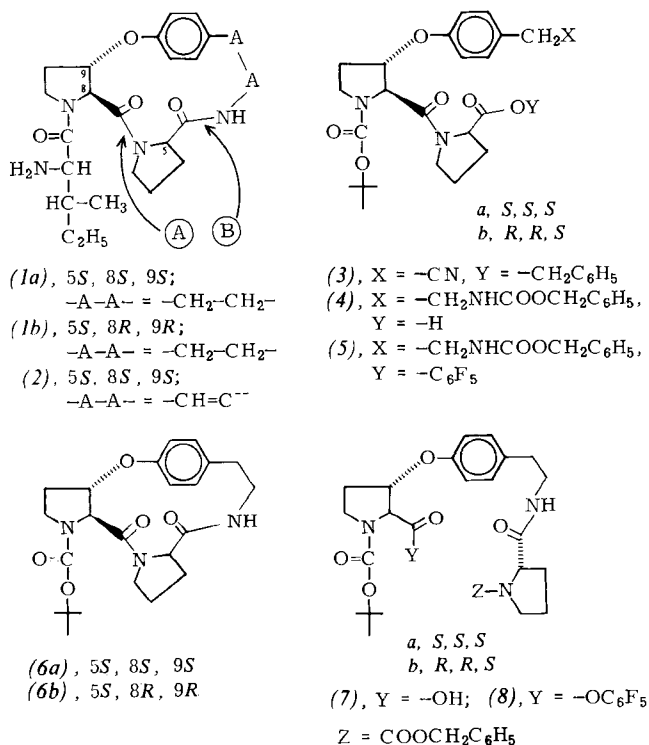
- [5] Der katalytische Effekt bleibt bei der Amidbildung über Nitrophenylester aus (O. Hollitzer, W. Steglich, unveröffentlicht; zitiert aus G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 90, 602 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 569 (1978)).
- [6] Das Ausgangsmaterial wurde analog (2) [4] hergestellt. Nach der Cyclisierung wurde das Produkt durch Mitteldruckchromatographie abgetrennt. $F_p = 165-168^\circ\text{C}$ (partielle Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.5$ ($c = 0.42$, Ethanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.7$ ($c = 0.42$, Ethanol).
- [7] A. Lüttringhaus, Justus Liebigs Ann. Chem. 528, 181 (1936).
- [8] (1) kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P2_1/c$; demnach muß das Racemat vorliegen ($a = 11.28$, $b = 14.70$, $c = 12.60$ Å; $\beta = 134.1^\circ$; $z = 4$) (bestimmt von Dr. J. J. Stezowski).
- [9] Anmerkung bei der Korrektur (1. 3. 81): In Übereinstimmung mit der Annahme einer Oberflächenreaktion lassen sich die Reaktionszeiten (und damit die Verdünnung) stark reduzieren; beim Ringschluß zu (1) genügen 5 h, bei dem zu (3) 0.5 h.

Synthese des Dihydro-zizyphins G^[**]

Von Ulrich Schmidt, Albrecht Lieberknecht, Helmut Griesser und Johannes Häusler^[*]

Professor Gerhard Pfeleiderer zum 60. Geburtstag gewidmet

Charakteristisch für Peptidalkaloide ist eine 13-, 14- oder 15gliedrige Ansastruktur, in deren Brücke ein Dipeptid eingebaut ist. In den letzten 15 Jahren wurden etwa 80 Alkaloide mit diesem Strukturelement hauptsächlich aus Rhamneen isoliert und aufgeklärt. Mehrere dieser Alkaloide sind



[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. A. Lieberknecht, Ing. H. Griesser
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Dr. J. Häusler
Organisch-chemisches Institut der Universität
Währinger Straße 38, A-1090 Wien (Österreich)

[**] Synthese von Peptidalkaloiden, 2. Mitteilung; Über Aminosäuren und Peptide, 31. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG unterstützt. - 1. bzw. 30. Mitteilung: [4].

gegen niedere Pilze und grampositive Bakterien antibiotisch wirksam^[1]. - Synthesen sind bisher nicht bekannt geworden. Wir beschreiben hier die Synthese des Dihydro-zizyphins G (1) (Zizyphin G: (2)^[2]).

Racemisches *trans*-3-(*p*-Cyanmethylphenoxy)prolin wurde nach der für *trans*-3-Phenoxyprolin ausgearbeiteten Methode^[3] durch Umsetzung von 3-Brom-dehydroprolinester mit Natrium-*p*-cyanmethylphenolat, Verseifung und Reduktion mit Dimethylamin-Boran/Essigsäure gewonnen (Ausbeute 25% aus Brom-dehydroprolinester). Die entsprechende Boc-Verbindung (Ausbeute 95%) verknüpfte man mit *S*-Prolin-benzylester. Beide Diastereomere, (3a) und (3b), waren durch Mitteldruckchromatographie an Silicagel (Petrol-ether/Essigester 1:1) leicht zu isolieren. Hydrogenolyse der Estergruppe (Pd/Kohle in Dioxan), katalytische Hydrierung der Nitrilgruppe (Rh/Al₂O₃, 10% NH₃ in Ethanol, 3 bar H₂) und Acylierung mit Benzylchlorformiat (Z-Cl) führte zu (4a) bzw. (4b) [Ausbeute 88 bzw. 84% aus (3a) bzw. (3b)], die mit Pentafluorphenol und DCCD (Dicyclohexylcarbodiimid) zu den aktiven Estern (5a) und (5b) (Ausbeute 88 bzw. 83%) umgesetzt wurden. Den diastereomeren Reihen konnten erst nach Synthese des Dihydro-zizyphins G die Strukturen a bzw. b zugeordnet werden.

Die von uns ausgearbeitete Cyclisierungsmethode^[4] ergab beim Ringschluß an der Verknüpfungsstelle B aus dem „richtigen“ Diastereomer (5a) bei 95 °C in 50 h das Cyclopeptid (6a) in 35% Ausbeute. Obgleich sich „enge“ Cyclopeptide häufig leichter bilden, wenn eine der ringgebundenen Aminosäuren der *R*-Reihe angehört, entstand das „falsche“ Diastereomer (6b) aus (5b) in noch geringerer Ausbeute (10%). Neben den monomeren Cyclen (6a) und (6b) wurden die Dimere in annähernd gleicher Menge gebildet. Durch Chromatographie an Silicagel mit Essigester ließen sich Monomere

Tabelle 1. Synthetisierte cyclische Verbindungen.

Verb.	Ausb. [%]	Edukt	R _f [c]	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (Methanol)	MS (20 eV), m/e [d]
(6a)	35	(5a)	0.29	-95.5	429 (<i>M</i> ⁺ , 100%), 329
	67	(8a) + (8b)		(<i>c</i> = 0.78)	(<i>M</i> ⁺ - Boc, 83), 310 (58)
(6b)	10	(5b)	0.12	+43.0	429 (<i>M</i> ⁺ , 57%), 329
	30	(8a) + (8b)		(<i>c</i> = 1.14)	(<i>M</i> ⁺ - Boc, 90), 310 (100)
(1c)	60	(6a)	0.39	-113.7	542 (<i>M</i> ⁺ , 100%), 442
[a]				(<i>c</i> = 0.38)	(<i>M</i> ⁺ - Boc, 18), 329
					(<i>M</i> ⁺ - Boc-Ile, 10)
(1d)	60	(6b)	0.17	12.3	542 (<i>M</i> ⁺ , 100%), 442
[b]				(<i>c</i> = 0.72)	(<i>M</i> ⁺ - Boc, 23), 329
					(<i>M</i> ⁺ - Boc-Ile, 20)
(1a)	95	(1c) [a]	0.52	-62	442 (<i>M</i> ⁺ , 22%), 329
[5]				(<i>c</i> = 0.23)	(<i>M</i> ⁺ - Ile, 5), 238 (100); Hochaufgelöste Masse: 442.2580
(1b)	95	(1d) [b]	0.5	34	442 (<i>M</i> ⁺ , 38%), 329
				(<i>c</i> = 0.23)	(<i>M</i> ⁺ - Ile, 5), 238 (100)

[a] (1c) = (1a), Boc-Isoleucyl statt Isoleucyl. [b] (1d) = (1b), Boc-Isoleucyl statt Isoleucyl. [c] An Silicagel; Eluens: Essigester, bei (1a) und (1b) Dichlormethan/Methanol 8:2. Wir danken Dr. W. Rozdzinski für die Messungen.

und Dimere trennen. (6a) und (6b) konnten - im Unterschied zu den dimeren Ringverbindungen - ohne Zersetzung im Hochvakuum bei 120 °C sublimiert werden. Wesentlich günstiger - mit 67% Ausbeute - verlief der Ringschluß an der Verknüpfungsstelle A von (8) zu (6a). Dazu hydrierte man Boc-*trans*-3-(*p*-Cyanmethylphenoxy)prolin zur *p*-Aminomethylverbindung und acylierte mit dem Benzylloxycarbonyl-geschützten *S*-Prolin-hydroxysuccinimidester zu den diastereomeren Dipeptiden (7a) und (7b) (Ausbeute 100% aus der Boc-Verbindung). Weder auf dieser Stufe noch bei den Pentafluorphenylestern (8a) und (8b) ließen sich chro-