

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).

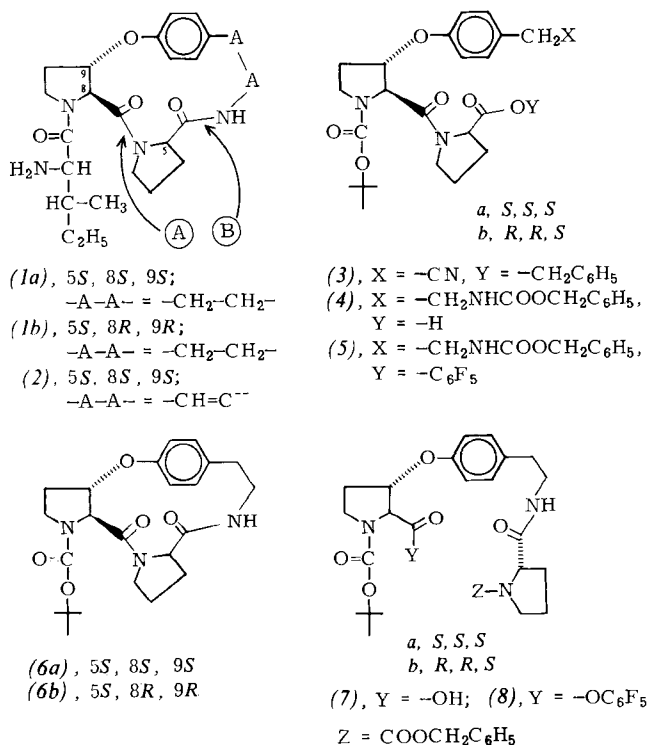
- [5] Der katalytische Effekt bleibt bei der Amidbildung über Nitrophenylester aus (O. Hollitzer, W. Steglich, unveröffentlicht; zitiert aus G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 90, 602 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 569 (1978)).
- [6] Das Ausgangsmaterial wurde analog (2) [4] 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-

matographisch die Diastereomere trennen. Wir verwendeten deshalb das Diastereomergemisch (8a) + (8b) [Ausbeute 80% aus (7a) + (7b)] für die Ringschlußreaktion. Auch hier bildete sich das „richtige“ Cyclopeptid (6a) leichter (Ausbeute 67%) als das Diastereomer (6b) (Ausbeute 30%). Die chromatographisch ohne Schwierigkeiten trennbaren Diastereomere (siehe Tabelle 1) wurden nach Entfernung der Boc-Gruppe mit Boc-Isoleucin nach dem DCCD-Verfahren zu (1c) bzw. (1d) verknüpft. Abspaltung der Boc-Gruppe (Trifluoressigsäure, Resorcindimethylether, 3 h, 20 °C) ergab in der *a*-Reihe Dihydro-zizyphin G (1a) und in der *b*-Reihe das Isomer (1b).

Da die Acylierung mit Boc-Isoleucin nur langsam abläuft, wurde nach Hydrolyse von (1a) eine Aminosäureanalyse durchgeführt, bei der sich neben Prolin und Isoleucin keine Spur Allo-isoleucin nachweisen ließ.

Eingegangen am 29. Mai,
ergänzt am 9. Juni 1980 [Z 699b]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

- [1] Übersicht: R. Tschesche, E. K. Kaußmann in R. H. F. Manske: The Alkaloids. Vol. 15. Academic Press, New York 1975.
- [2] R. Tschesche, I. Khokhar, Ch. Spilles, G. Eckhardt, B. K. Cassels, Tetrahedron Lett. 1974, 2944.
- [3] J. Häusler, U. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 1979, 1881.
- [4] U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Talbiersky, Angew. Chem. 93, 271 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 3 (1981).
- [5] [α]_D²⁰ des aus Zizyphin G hergestellten Dihydro-zizyphins G = -67 (J. Khokhar, Dissertation, Universität Bonn 1974). Wir danken Dr. Eckhardt für diese Mitteilung. Zizyphin G und Dihydro-zizyphin G zum direkten Vergleich mit den Syntheseprodukten standen nicht zur Verfügung.

Gegenseitige Umwandlung der Chromophorsysteme des Porphyrinogens und 2,3,7,8,12,13-Hexahydroporphyrins^[**]

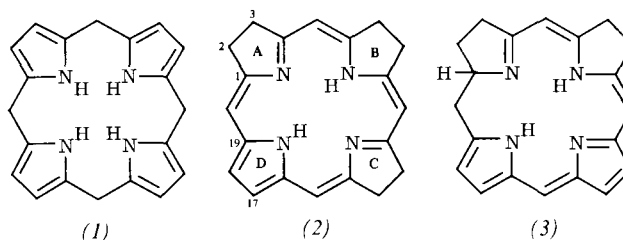
Von Jon Eigill Johansen, Virginia Piermattie, Christof Angst, Eva Diener, Christoph Kratky und Albert Eschenmoser^[*]

Professor Hans Herloff Inhoffen
zum 75. Geburtstag gewidmet

Unsere Suche nach Reaktionsbedingungen für eine nicht-oxidative Isomerisierung des Strukturtyps des Porphyrinogens (1) in das corphinoide Ligandsystem des 2,3,7,8,12,13-Hexahydroporphyrins (2) führte zunächst nicht zu (2), sondern zum Isomer (3)^[1a,b], in welchem die cyclische Konjugation der Chromophordoppelbindungen unterbrochen ist. Es ist nun erstmals gelungen, ein Porphyrinogen in das bisher kaum bekannte^[2] Ligandsystem (2) umzuwandeln. Dieser Strukturtyp interessiert im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur^[1b] und mit dem Problem der kontemporären Corrinbiosynthese^[3].

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, Dr. J. E. Johansen, Dr. V. Piermattie, dipl. Naturwiss. ETH Ch. Angst, dipl. Naturwiss. ETH E. Diener
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Dr. Ch. Kratky
Institut für Physikalische Chemie der Universität
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz (Österreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, vom Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften unterstützt. Wir danken Professor H. H. Inhoffen für Octaethylporphyrin. Dr. E. Zass danken wir für Mithilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts und Dr. J. Schreiber für Beratung bei HPLC-Problemen.



Die zu Nickelkomplexen des Ligandtyps (3) führende, strikt anaerobe Tautomerisierung von Octaethylporphyrinogen (4)^[1a] verläuft rascher und ergibt andere Produkte, wenn man anstelle von Triethylamin die Guanidin-Base 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD)^[4] verwendet. Unter den Bedingungen im Schema 1 bildet (4) ein Gemisch von Nickelkomplexen, das neben didehydrierten Komponenten^[5a] hauptsächlich aus einem Diastereomergemisch (5) besteht (siehe Tabelle 1). Von den insgesamt sieben nach anaerober Säulenchromatographie an Silicagel HPL-chromatographisch erkennbaren Diastereomeren konnten drei durch HPL-Chromatographie an Silicagel abgetrennt und kristallisiert werden, darunter die Hauptkomponenten *tctcc*-(5)^[5b] und *ttctt*-(5)^[5c]. Die Konfigurationszuordnung von *tctcc*-(5) ergab sich aus der ¹H-NMR-evidenten Molekülsymmetrie sowie daraus, daß die spontane Didehydrierung an der Luft neben einem Ni²⁺-Bacteriochlorinat (*ttc*-(7), Tabelle 1) nur das bekannte^[1a,d] Ni²⁺-Isobacteriochlorinat *tct*-(6) liefert. Bei der entsprechenden Didehydrierung von *tctcc*-(5) entsteht dagegen neben dem Hauptprodukt *tct*-(6)^[6] ein neues (demnach nicht *ttt*-konfiguriertes^[1a,d]) Isobacteriochlorinat, dem die Konfiguration *tcc*-(6) zukommen muß. Die Röntgen-Strukturanalyse von *tctcc*-(5) (Abb. 1) offenbart wiederum die besondere Makroring-Deformation, die schon in der isomeren Hexahydroporphyrin-Reihe^[1a] sowie in der Reihe der Ni²⁺-Isobacteriochlorinate^[1d] angetroffen wurde, und die darauf hindeutet^[7], daß der innere Koordinationsraum der hexa- und tetrahydroporphinoiden Ligandsysteme für Ionen wie Ni²⁺ zu groß ist.

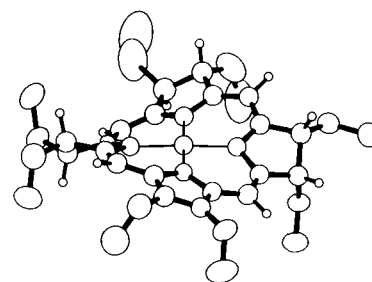


Abb. 1. Struktur von *tctcc*-(5) im Kristall. Projektion schräg zur Ligandebene, Ring D im Vordergrund. Wasserstoffatom-Lagen berechnet, Schwingungsellipsoide der Nicht-Wasserstoff-Atome mit 50% Wahrscheinlichkeit (vgl. auch Tabelle 1 und [1c], Abb. 3).

Unter den Bedingungen, die aus (4) in hoher Ausbeute Nickelkomplexe des Typs (3) erzeugen^[1a] (Triethylamin/Essigsäure (4:1), 140 °C in Xylol), isomerisierte das Diastereomergemisch (5) nicht zu Komplexen mit Liganden des Typs (3).

Die Porphyrinogen→Corphin-Tautomerisierung wird nicht nur – wie ursprünglich vermutet – durch Übergangsmetall-Ionen wie Ni²⁺ vermittelt, sondern ebenso gut durch Mg²⁺. Dies ermöglicht die Herstellung metallfreier Hexahydroporphyrine des Typs (2) [≡ (9)]. So führt die Umsetzung von (4) in Gegenwart von Brommagnesium-TBD/TBD unter extremem Sauerstoffausschluß zu einem fast aus-