

Pentan-Gemisch (10 mL/50 mL) überschichtet. Nach 2 d scheiden sich rote Nadeln von (2) ab; Ausbeute 0.25 g.

Eingegangen am 11. Februar,
in geänderter Fassung am 9. Juni 1981 [Z 895b]

- [1] a) E. I. Stiefel in M. P. Coughlan: Molybdenum and Molybdenum Containing Enzymes, Pergamon Press, New York 1980; b) A. Müller, E. Diemann: Transition Metal Chemistry: Current Problems of General, Biological and Catalytic Relevance, Verlag Chemie, Weinheim 1981 (Beiträge von D. Coucouvanis sowie A. Müller, E. Diemann).
- [2] Vgl. A. Müller, E. Diemann, R. Jostes, H. Böge, Angew. Chem. 93, 957 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, 934 (1981).
- [3] a) C. F. Mills, Chem. Br. 15, 512 (1979); b) Philos. Trans. R. Soc. London B 288, 51 (1979).
- [4] R. J. H. Clark in F. J. Comes, A. Müller, W. J. Orville-Thomas: Spectroscopy in Chemistry and Physics: Modern Trends, Elsevier, Amsterdam 1980.
- [5] A. Müller, M. Dartmann, C. Römer, W. Clegg, G. M. Sheldrick, Angew. Chem. 93, 1118 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Nr. 12 (1981).
- [6] A. Müller, E. Diemann, C. K. Jørgensen, Struct. Bonding 14, 23 (1973).
- [7] Das Spektrum von MoS_2^- zeigt mehr Details als die früher von uns und anderen Autoren publizierten, da bei Ph_4P^+ -Salzen oder solchen mit größeren organischen Kationen ein optimaler RRE beobachtet wird (z. B. bei $\text{Ph}_4\text{P}(\text{ReS}_4)$) [2] u. a. Obertöne bis $10\nu(\text{A}_1)$ und gleichzeitig ein Fluoreszenzeffekt.
- [8] K. H. Schmidt, A. Müller, Coord. Chem. Rev. 14, 115 (1974).
- [9] Das Spektrum von (6) entspricht bezüglich der Bandenfolge dem von (1) ($\nu_1 = 482$, $\nu_2 = 418$, $\nu_3 = 205$, $\nu_4 = 151$, $\nu(\text{CuS}) = 288 \text{ cm}^{-1}$). Geringe Anteile $(\text{Ph}_4\text{P})_2\text{MoS}_4$ (mit ähnlichem Kristallgitter, daher mögliche Fehlordnung in (6)), für das der RRE viel stärker ist (vgl. Text), führen zum Auftreten einer Linie bei 447 cm^{-1} .
- [10] Interessant ist auch die Interpretation von Detailunterschieden (Auftreten von Kombinationstönen des TM-Chromophors, von schwächeren Linien anderer Schwingungen z. B. $\nu(\text{CuS})$ und besonders von Kombinationstönen des Typs $\nu(\text{CuS}) + n\nu(\text{MoS})$) zur Untersuchung der Elektronenstruktur derartiger Multimetall-Komplexe. Das Auftreten der zuletzt genannten Kombinationstöne beweist eindrucksvoll die starke elektronische Wechselwirkung zwischen Cu^+ und MoS_2^- in (3), (4) und (6), die sich auch mit EH-SCCC-MO-Rechnungen nachweisen lässt.

Totalsynthese von Zizyphin A und N-Acetylzizyphin B^[**]

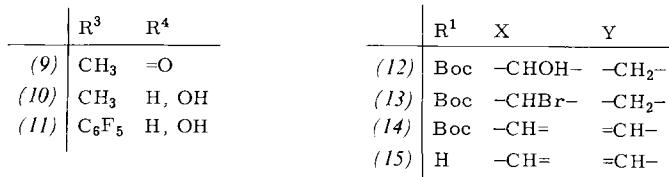
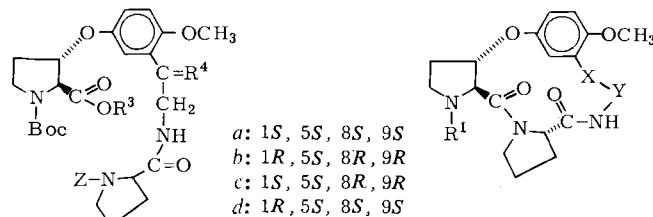
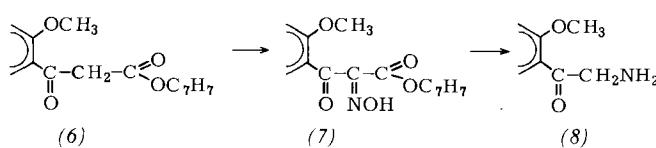
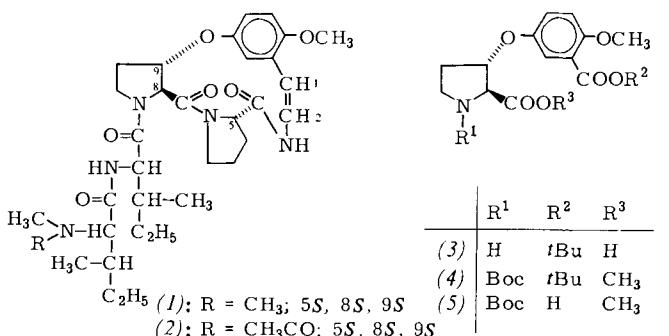
Von Ulrich Schmidt, Albrecht Lieberknecht,
Hilmar Bökkens und Helmut Griesser^[*]

Versuche zum Aufbau von Ansapeptiden haben bisher nur Teilerfolge gezeigt^[1]. Ca. 80 dieser „Peptidalkaloide“ wurden in der letzten Dekade isoliert und aufgeklärt^[2]. Sie komplexieren Erdalkalimetall-Ionen und fungieren als Ionophore in Pflanzen. Die meisten Peptidalkaloide sind aktiv gegen gram-positive Bakterien und niedere Pilze. Einige hemmen die Energieübertragung in den Chloroplasten. – Wir berichten über die erste Totalsynthese zweier Peptidalkaloide – Zizyphin A (1) und N-Acetylzizyphin B (2) aus *Zizyphus oenoplia*^[3] – mit 13-gliedrigem Ring bei 10-gliedrigem „Henkel“ mit einer von uns entwickelten Cyclisierungsmethode^[4].

Auf dem für die Herstellung von *trans*-3-Phenoxyprolin ausgearbeiteten Weg^[5] haben wir 3-Brom-dehydroprolin-

methylester mit Natrium-3-*tert*-butoxycarbonyl-4-methoxyphenolat^[6] umgesetzt, die Methoxycarbonylgruppe verseift und das Dehydroprolin-Derivat mit Dimethylaminoboran reduziert. Die resultierende Mischung aus *cis*- und *trans*-Phenoxyprolin-Derivat ließ sich durch Umkristallisieren trennen. Die *trans*-Verbindung (3) wurde am Prolinstickstoff acyliert und anschließend mit Diazomethan zum Methylester (4) umgesetzt. Nach Spaltung der beiden *tert*-Butylestergruppen und Acylierung am Prolinstickstoff zu (5) [Ausbeute 21% aus Brom-dehydroprolin-methylester] bauten wir aus der aromatischen Carboxygruppe die Aminoacetylgruppe auf. Einen sicheren Weg bot die Reaktion^[7] des Imidazolids von (5) mit dem Magnesiumsalz des Malonsäure-monobenzylesters zum Acylessigsäure-benzylester (6) [Ausbeute 97% aus (5)], Oximierung zu (7) [Ausbeute 91%] und katalytische Hydrierung der Oximgruppe mit gleichzeitiger katalytischer Debenzylierung des Esters und Decarboxylierung der Ketosäure zum Aminoketon (8), das ohne Isolierung mit *N*-Benzylloxycarbonylprolin-hydroxysuccinimidester zum Gemisch der diastereomeren Amide (9a) und (9b) [Ausbeute 56% aus (7)] umgesetzt wurde. Reduktion der Carbonylgruppe an C-1 mit $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}$, zu (10)^[8] [Ausbeute 100%], Verseifung der Methylestergruppe [Ausbeute 95%] und Bildung des Gemisches der vier diastereomeren Pentafluorphenylester (11a-d) [Pentafluorphenol/Dicyclohexylcarbodiimid; Ausbeute 83%] gab das Ausgangsmaterial für den Ringschluß, der durch katalytische Hydrierung an Palladiumkohle unter Verdünnungsbedingungen^[4] nach 5 h die vier diastereomeren Alkohole (12a-d) in 80% Ausbeute ergab.

Die Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 sollte aus den Bromiden durch Eliminierung gebildet werden. Um



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

[**] Synthese von Peptidalkaloiden, 4. Mitteilung; über Aminosäuren und Peptide, 33. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der BASF AG und der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Wir danken Dr. J. M. Müller (Ciba-Geigy) und Dr. G. Eckhardt für eine Probe Zizyphin A, Dr. W. Rozdzinski für zahlreiche Massenspektren und Dr. K.-D. Jany für *allo*-Isoleucin-Bestimmungen. – 3. bzw. 32. Mitteilung: Tetrahedron Lett., im Druck.

die säureempfindliche Boc-Schutzgruppe zu schonen, setzten wir die Mischung der Alkohole (12a-d) mit 1-Brom-N,N,2-trimethylpropenylamin^[9] zum Gemisch der diastereomeren Bromide (13a-d) um. Schon dabei trat in geringem Umfang Olefinbildung ein. Die Reaktion der Bromide mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en bei 80°C in Acetonitril führte in nur 5% Ausbeute zum Gemisch der diastereomeren Olefine (14a) und (14b); demnach spalteten nur zwei der vier Bromide (13) leicht Halogenwasserstoff ab. 50% Ausbeute bezogen auf (12a-d) erhielten wir bei der Eliminierung mit 2,4,6-Collidin und Lithiumbromid in Diglym bei 100°C. Die höhere Reaktionstemperatur bei geringerer Reaktionsgeschwindigkeit führt dabei zu einer größeren Population der eliminierungsfähigen Konforme. Zusätzlich werden durch Lithiumbromid reaktionsträge Diastereomere unter Konfigurationsumkehr in reaktionsfähigeren umgewandelt. Günstiger ist die Umsetzung der Alkohole (12a-d) zur Mischung der diastereomeren Selenide (Tributylphosphoran/p-Nitrophenylselenocyanat und Bildung der Olefine (14a-d) durch oxidative Eliminierung [70% Ausbeute aus (12a-d)].

Die beiden diastereomeren Cyclopeptide (14a) und (14b) ließen sich leicht durch Chromatographie an Silicagel trennen. Auch hier wies die Ringverbindung mit der „richtigen“ (SSS)-Konfiguration [(14a)] – wie alle Naturstoffe dieser Struktur – einen hohen negativen Drehwert auf (Tabelle 1). Nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluores-

[8] Der Ringschluß mit dem Keton (9), $R^3 = C_6F_5$, verläuft nur mit schlechter Ausbeute und unter partieller Reduktion der Keto- zur Hydroxygruppe. Die für die spätere Eliminierung nötige Hydroxygruppe wurde deshalb vor dem Ringschluß erzeugt. – Die Einführung einer Hydroxygruppe, die im Endstadium der Synthese eliminiert wird, erhöht zwar durch die nicht-stereoselektive Bildung eines neuen Asymmetriezentrums die Zahl der Diastereomere auf vier und führt damit zu schwierig zu reinigenden Gemischen; die Ausbeuten bei den folgenden Stufen und insbesondere beim Ringschluß sind aber so gut, daß dieser Nachteil in Kauf genommen werden konnte.

[9] L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in H. Böhme, H. G. Viehe: Iminium Salts in Organic Chemistry, Part 1, Wiley, New York 1976, S. 421.

Durch Kronenether bewirkte Änderung der Regioselektivität bei der reduktiven Spaltung von Allylsulfonamiden

Von Alexander M. Moiseenkov, Evgeni V. Polunin und Alexei V. Semenovsky^[+]

Die wohlbekannte zweistufige Kettenverlängerung von Isoprenoiden durch Alkylierung eines Schwefel-stabilisierten Allylanions hat den prinzipiellen Nachteil, daß sich sowohl bei der Alkylierung^[1] als auch bei der anschließenden reduktiven Entschwefelung^[2,3] Doppelbindungs isomere bilden können. Während vielfach versucht worden ist, die Regioselektivität solcher Alkylierungen zu erhöhen (α vs. γ), hat man sich unter diesem Aspekt kaum mit der Entschwefelung befaßt.

Wir beschreiben hier eine Möglichkeit zur Lösung dieses Problems am Beispiel der reduktiven Desulfonylierung von Nerolsulfonamid (2). Diese Verbindung ist das einzige (α -)Prenylierungsprodukt des Hydroxy-sulfonamids (1) (als Dilithiumsalz); vor kurzem haben wir (1) als Reagens für die C_5 -Homologisierung von Isoprenoiden vorgeschlagen^[4].

Reduktion von (2) unter einer Vielzahl von Bedingungen, z. B. mit Amalgamen, elektrochemisch oder mit gelösten Metallen in Aminen, führt zu Mischungen von Nerol (3), Isogeraniol (4)^[3,4] und C_{10} -Kohlenwasserstoffen, wobei Isogeraniol stark bevorzugt ist. So erhält man aus (2) mit Li in NH_3 in Gegenwart von $tBuOH$ (Molverhältnis 1:4:1) bei $-70^\circ C$ in 70% Ausbeute die Regiosomere (3) und (4) im Verhältnis 7:93; Na in NH_3 ergibt unter diesen Bedingungen (3):(4) $\approx 15:85$. Wandelt man (2) vor der reduktiven Spaltung in das Alkoholat um^[3,5] (mit $nBuLi$ im Molverhältnis 1:2 in Tetrahydrofuran (THF) bei $0^\circ C$), so erhöht sich zwar die Gesamtausbeute an Alkoholen nicht wesentlich, doch nimmt der Anteil an (4) zugunsten des Anteils an (3) beträchtlich ab. So führt die Reduktion des Alkoholats von (2) bei $-70^\circ C$ mit Li in NH_3 zu (3) und (4) im Verhältnis 30:70. Ähnlich wirkt sich die Vorbehandlung von (2) mit NaH (1:1) bei der Reduktion mit Na in NH_3 bei $-70^\circ C$ aus.

Im zweiten Fall kann der beobachtete Effekt durch verstärkte Polarisierung der O—Na-Bindung in der vermuteten Schlüssel-Zwischenstufe (5) (oder im entsprechenden engen Ionenpaar) erklärt werden. Es war daher zu erwarten, daß die Ausbeute an Nerol (3) durch zusätzliche Ionisierung der polarisierten C—Na- und O—Na- σ -Bindung in einer solchen Zwischenstufe (oder im entsprechenden engen Ionenpaar) gesteigert werden kann. Dies sollte durch Zugabe eines makrocyclischen Polyethers möglich sein, der Na^+ -Ionen komplexiert^[6]. Tatsächlich läßt sich

Tabelle 1. Physikalische Daten einiger Verbindungen.

	Fp [°C]	$[\alpha]_{D}^{20}$	(c) $CHCl_3$, m/z
(1)		-430	(0.10) 611 (M^+ , 2%), 114 (100%) (20 eV)
(2)			639 (M^+ , 100%), 170 (90%) (20 eV)
(4)	101-102		
(5)	136		395 (M^+ , 61%), 236 (100%) (70 eV)
(14a)		-500	(0.93) 457 (M^+ , 67%), 357 ($M^+ - Boc$, 21%), 70 (100%) (70 eV)
(15a)		-480	(0.26)

sigsäure (TFA) zum Amin (15a) setzte man zunächst mit Boc-Isoleucin-hydroxysuccinimidester und nach Abspaltung der Schutzgruppe (TFA) mit aktiviertem Dimethylisoleucin zu (1) um. Das synthetische Produkt [38% Ausbeute aus (15a)] stimmte in allen Eigenschaften mit Zizyphphin A (1) überein. – Zum Aufbau von *N*-Acetylzizyphphin B (2) wurde das Amin (15a) wie oben mit Boc-Isoleucin verknüpft und nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit *N*-Acetyl-*N*-methyl-isoleucin-hydroxysuccin-imidester zu (2) umgesetzt [45% Ausbeute aus (15a)].

Ein eingegangen am 1. September 1981 [Z 922]

- [1] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Häusler, Angew. Chem. 93, 273 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, 281 (1981); F. Rocchiccioli, F. X. Jarreau, M. Pais, Tetrahedron 34, 2917 (1978); H. Rapoport et al., J. Am. Chem. Soc. 100, 8202 (1978); J. Org. Chem. 45, 4813 (1980).
- [2] Übersicht: R. Tschesche, E. K. Kauffmann in R. H. Manske: The Alkaloids, Vol. 15, Academic Press, New York 1975.
- [3] E. Zbiral, E. L. Ménard, J. M. Müller, Helv. Chim. Acta 48, 1801 (1963); M. Pailor, E. Haslinger, E. Zbiral, Monatsh. Chem. 100, 1608 (1969); Strukturberichtigung: R. Tschesche, E. Kauffmann, G. Eckhardt, Tetrahedron Lett. 1973, 2577.
- [4] U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Talbiersky, Angew. Chem. 93, 271 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, 280 (1981).
- [5] J. Häusler, U. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 1979, 1881.
- [6] Aufgebaut via: Gentisinsäure, 5-Benzoyloxy-2-hydroxy-benzoësäure, 5-Benzoyloxy-2-methoxy-benzoësäure, deren *tert*-Butylester und katalytische Debenzylierung.
- [7] D. W. Brooks, L. D. L. Lu, S. Masamune, Angew. Chem. 91, 76 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 72 (1979).

[*] Prof. Dr. A. V. Semenovsky †, Dr. A. M. Moiseenkov ^[+],
Dipl.-Chem. E. V. Polunin
N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry,
USSR Academy of Sciences
Leninsky Prospect 47, Moscow 117913 (UdSSR)

[+] Korrespondenzautor.