

- 309

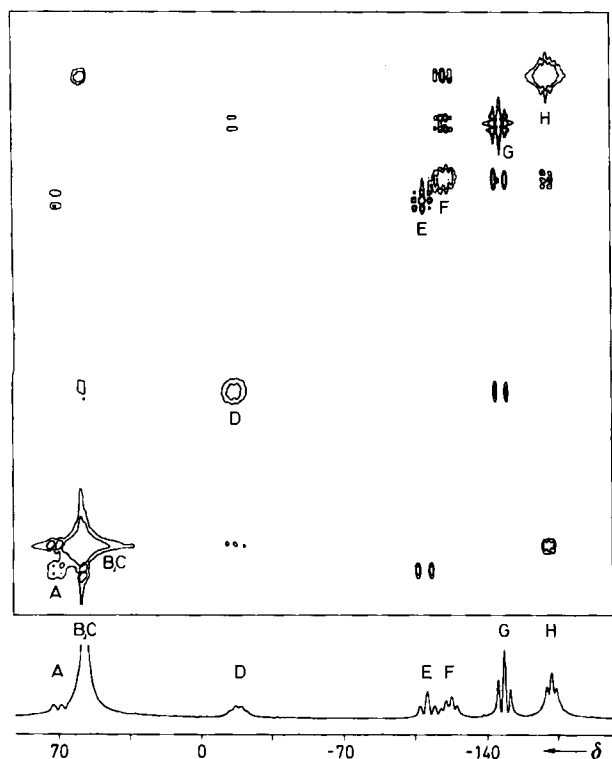


Abb. 2. Oben: Homoskalar-korreliertes 2D- $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum (COSY-90) von  $\text{Na}_3\text{P}_2$  in Tetrahydrofuran/Dimethylformamid/ $[\text{D}_7]$ Dimethylformamid bei 243 K. Multiplikation der FIDs mit einer Gauß-Funktion ( $\text{LB} = -100$ ,  $\text{GB} = 0.05$ ) in beiden Dimensionen, Matrixgröße  $512 \times 2048$ , Transformationsgröße  $1024 \times 2048$ , Meßfrequenz 121.497 MHz, Meßzeit ca. 42 h. Unten: Projektion auf die  $F_2$ -Achse.

Nullbrücken zu zwei Pentalan-analogen  $\text{P}_8(6)$ -Teilgerüsten verbunden sind. Das entsprechende Polycycloalkan  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}$  ist seit einiger Zeit bekannt<sup>[13]</sup>.

Eingegangen am 21. Dezember 1983 [Z 660]

[1] M. Baudler, W. Faber, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3394.

[2] M. Baudler, O. Exner, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1268.

[3] **Arbeitsvorschrift für 1:** Unter Inertgas werden 3.0 g (0.097 g-atom) frisch destillierter weißer Phosphor in 150 mL THF mit 1.1 g (0.048 g-atom) Natriumpulver unter langsamem Rühren 2.5 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung rot färbt und ein feiner schwarzer Niederschlag ausfällt. Nach Abfiltrieren des Feststoffs (Unterdruck) bei Raumtemperatur bewahrt man das Filtrat zur Kristallisation bei  $-20^\circ\text{C}$  auf. Das ausgefallene Rohprodukt wird in der Kälte abfiltriert (ohne Unterdruck!) und fünfmal mit je 10 mL kaltem THF gewaschen. Lösen in 20 mL THF bei  $0^\circ\text{C}$  und erneute Kristallisation bei  $-20^\circ\text{C}$  ergibt reines 1, das kalt abfiltriert und 15 s im Ölpumpenvakuum getrocknet wird; Ausb. 3.0 g  $\text{Na}_3\text{P}_2 \cdot 15\text{THF}$  (36%). Weiteres 1 kann aus den Mutterläugen gewonnen werden.

[4] M. Baudler, D. Düster, unveröffentlicht.

[5] M. Baudler, H. Ternberger, W. Faber, J. Hahn, *Z. Naturforsch. B* 34 (1979) 1690.

[6] M. Baudler, K. Langerbeins, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.

[7] M. Baudler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 492.

[8] M. Baudler, O. Exner, unveröffentlicht.

[9] M. Baudler, T. Pontzen, J. Hahn, H. Ternberger, W. Faber, *Z. Naturforsch. B* 35 (1980) 517; M. Baudler, T. Pontzen, *ibid.* 38 (1983) 955; M. Baudler, R. Heumüller, J. Hahn, unveröffentlicht.

[10] M. Baudler, Y. Aktalay, J. Hahn, E. Därr, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 473 (1981) 20.

[11] R. Benn, H. Günther, *Angew. Chem.* 95 (1983) 381; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 350.

[12] H. G. von Schnering in A. L. Rheingold: *Homoatomic Rings, Chains and Macromolecules of Main-Group Elements*, Elsevier, Amsterdam 1977, S. 327.

[13] J. J. Mrowca, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 4012.

## Stereoselektive Totalsynthese von Chlamydocin und Dihydrochlamydocin\*\*

Von Ulrich Schmidt\*, Albrecht Lieberknecht, Helmut Griesser und Frank Bartkowiak

Chlamydocin **8**<sup>[1]</sup>, ein cyclisches Tetrapeptid von höchster cytostatischer Aktivität in vitro, wurde zusammen mit Dihydrochlamydocin **7** 1974 aus Kulturfiltraten von *Dihe-terospora chlamydosporia* isoliert und strukturell aufgeklärt<sup>[1,2]</sup>. Wir berichteten kürzlich<sup>[3]</sup> über eine Synthese, bei der ein Gemisch aus Chlamydocin und *epi*-Chlamydocin entstand, denn die Epoxidation des entsprechenden Vinylketons verlief ohne asymmetrische Induktion durch den Peptidring<sup>[4,5]</sup>. Wir beschreiben nun die stereoselektive Totalsynthese von **7** und **8** (Schema 1), bei der die *S,S*-Konfiguration an  $\text{C}^8$  und  $\text{C}^9$  der substituierten Aminodecansäure mit (*R,R*)-Weinsäure gebildet und die *S*-Konfiguration an  $\text{C}^2$  durch enantioselective Hydrierung erhalten wird.

Für den Aufbau des  $\text{C}^7$ – $\text{C}^{10}$ -Segmentes der (2*S*,8*S*,9*S*)-2-Amino-8-hydroxy-9,10-epoxydecansäure in **7** dient der Aldehyd **1**, der aus (*R,R*)-Weinsäure leicht zugänglich ist<sup>[4]</sup>. Kondensation mit Triphenyl(4-trimethylsiloxy-butylen)phosphoran<sup>[7]</sup> und folgende Oxidation führte zum  $\text{C}_8$ -Aldehyd **2** (*E/Z*-Mischung), der mit *N*-Benzyloxycarbonyl-2-(dimethoxyphosphinyl)glycinmethylester<sup>[8]</sup> zum Dehydroaminosäureester **3** (Diastereomerenmischung) kondensiert wurde.

Durch enantioselective homogene Hydrierung der *E/Z*-Mischung mit dem Monsanto-Katalysator<sup>[9]</sup> wurde mit hoher Enantioselectivität (*ee* > 98%) das (*S*)-Aminosäurederivat erhalten. Heterogene Hydrierung der  $\text{C}^6$ – $\text{C}^7$ -Doppelbindung, Hydrogenolyse des Benzylethers und der Benzyl-oxycarbonyl-Schutzgruppe, Wiedereinführung der letztgenannten Schutzgruppe, Ersatz von OH durch Cl und Verseifung führten zur Aminosäure **4**, aus der nach konventionellen Methoden der Tetrapeptid-pentafluorphenylester **5** aufgebaut wurde. Ringschluß nach der von uns entwickelten Methode<sup>[10]</sup> ergab in hoher Ausbeute das Cyclopeptid **6**. Dabei wurde auch nicht die geringste Racemisierung am Prolin beobachtet, die zu einem Cyclotetrapeptid mit drei (*S*)-Aminosäuren führen müßte. Solche Isomere bilden sich in dieser Reihe nur in äußerst geringer Ausbeute und sind bei der Chromatographie leicht zu erkennen. – Hydrolyse des Ketals und Epoxidbildung ergaben Dihydrochlamydocin **7**, das mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD)/Dimethylsulfoxid (DMSO)/Dichloressigsäure zu Chlamydocin **8** oxidiert wurde. NMR-Spektren und  $\alpha_D^{20}$ -Werte der Syntheseprodukte waren mit denen der Naturstoffe identisch. Die Übereinstimmung der CD-Spektren zeigt Abbildung 1.

[\*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. A. Lieberknecht, Dipl.-Ing. (FH) H. Griesser, Dipl.-Chem. F. Bartkowiak  
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[\*\*] Über Aminosäuren und Peptide, 45. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der BASF unterstützt. Wir danken Dr. K. E. Koenig (Monsanto Research Corporation Laboratories) für  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{dipamp})]^+\text{BF}_4^-$ , Dr. A. Clossé (Sandoz AG) für eine Probe Dihydrochlamydocin und Chlamydocin, Dr. W. Rozdzinski für Massenspektren, Dr. J. Müller für zahlreiche CD-Spektren und Prof. Dr. P. Fischer für die Analyse von NMR-Spektren. – 44. Mitteilung: U. Schmidt, *Chimia* 37 (1983) 302.

[\*\*\*] Anmerkung bei der Korrektur: Nach Einreichung des Manuskripts wurde eine weitere, nichtstereoselektive Synthese von Chlamydocin/9-*epi*-Chlamydocin bekannt: D. H. Rich, J. Gardner, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5305.