

- [1] Übersicht: W. Friedrichsen, T. Kappe, A. Böttcher, *Heterocycles* 19 (1982) 1083.
 [2] H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4669.
 [3] K. T. Potts, M. Šorm, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1422.
 [4] A. Stock, H. Stoltzenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 50 (1917) 498.
 [5] T. Kappe, W. Lube, *Monatsh. Chem.* 102 (1971) 781.
 [6] 7: 81%, Fp=232–233°C (Zers.); IR (KBr): ν =1645 cm^{-1} (C=O).
 [7] 4a: IR (KBr): ν =1729, 1695 (C=O), 1646 cm^{-1} (C=C); $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , TMS): δ =1.39 (s, Me), 4.77 (s, 4-H), 7.13–7.60 (m, 4 Ph); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): δ =22.05 (Me), 58.24 (C-4), 101.11 (C-1), 164.88 (2C=O) und weitere Signale. – 4c: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.88 (s, Me), 2.02 (s, Me), 4.85 (s, 4-H), 6.65–7.28 (m, 3 Ph).
 [8] R. Huisgen, H. Gotthardt, *Chem. Ber.* 101 (1968) 1059.
 [9] R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 117.
 [10] Vgl. z. B.: R. Huisgen, P. Otto, *Tetrahedron Lett.* 1968, 4491; D. Borrmann in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie, Bd. VII/4*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1968, S. 53.
 [11] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781.
 [12] 5a: IR (KBr): ν =1731, 1699 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =4.05 (t, J =1.65 Hz, $\text{CH}_2\text{--CH}$), 4.60 (d, J =1.65 Hz, $\text{CH}_2\text{--CH}$), 6.73–7.27 (m, 3 Ph); MS (70 eV): m/z 370 (M^+ , 4%). – 5b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.51 (s, Me), 4.02 (s, CH_2), 6.52 (s, 1-H), 7.30 (mc, 2 Ph). – 5c: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.23 (s, Me), 1.52 (s, Me), 4.13 (s, CH_2), 7.12–7.62 (m, 2 Ph); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): δ =9.69 (Me), 22.62 (Me), 52.13 (C-4), 67.73 (C-3), 99.12 (C-1), 169.23 (2C=O) und weitere Signale. – 8: 89%, Fp=149.5–151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.10–2.10 (m, 8H), 1.43 (s, Me), 2.82–3.10 (m, NCH), 3.91 (s, OCH_2), 4.26–4.50 (m, NCH), 6.90–7.43 (m, Ph).
 [13] 5d: IR (KBr): ν =1745, 1718, 1709 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ =1.39 (s, Me), 1.78 (s, Me), 7.16–7.58 (m, 2 Ph); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): δ =9.04 (Me), 22.28 (Me), 55.63 (C-4), 99.30 (C-1), 122.03 (q, J_{CF} =291.4 Hz, 2 CF_3), 165.04 (2C=O) und weitere Signale; MS (70 eV): m/z 458 (M^+ , 3%).
 [14] 5e: IR (KBr): ν =1768, 1745, 1712 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.24 (t, J =7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$), 1.77 (s, Me), 4.31 (q, J =7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$), 6.67 (s, 1-H), 7.41 (mc, 2 Ph); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): δ =9.79 (Me), 13.80 (2 Me), 58.45 (C-4), 63.12 (2 OCH_2), 81.36 (C-3), 94.45 (C-1), 164.19 (2C=O), 165.19 (2C=O) und weitere Signale; MS (70 eV): m/z 452 (M^+ , 35%).

Totalsynthese von Ulicyclamid**

Von Ulrich Schmidt* und Peter Gleich

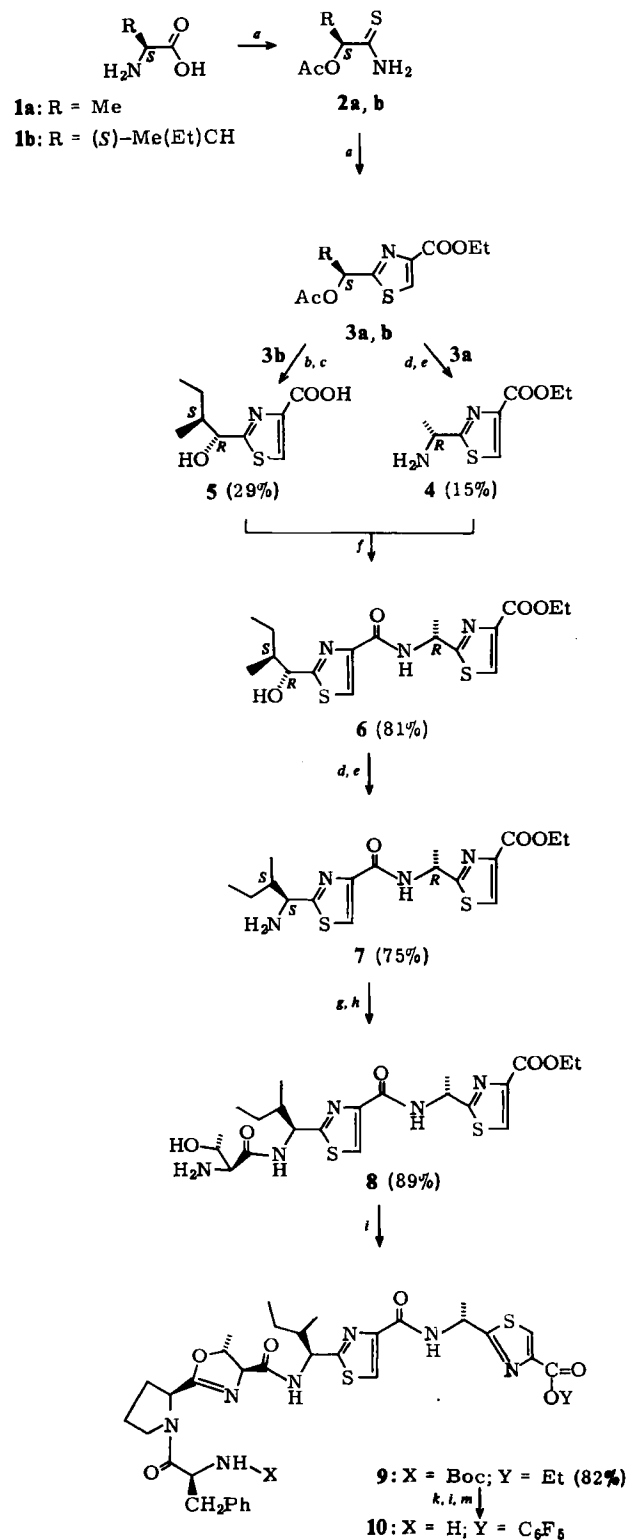
Professor Gerhard Billek zum 60. Geburtstag gewidmet

Peptide mit Thiazolringen sind vielfach als Pilzstoffwechselprodukte gefunden worden. Aus niederen Meerestieren, z. B. *Lissoclinum patella*, wurden cancerostatische Cyclopeptide mit Thiazol- und Dihydrooxazolringen isoliert. Die Biogenese dieser Verbindungen verläuft über cystein- bzw. threonin- oder serinhaltige Peptide.

Wir beschreiben die erste Totalsynthese eines Cyclopeptids, das Thiazol- und Dihydrooxazolringe enthält. Diese Verbindung, Ulicyclamid 11, wurde von Scheuer und Ireland isoliert und strukturell aufgeklärt^[1,2].

Bei unserer Synthese von Dolastatin-Isomeren^[3] hatten wir (*R*)-(Aminoalkyl)thiazolcarbonsäuren aus (*S*)-Aminosäuren aufgebaut. Dieser Weg führte über geschützte (*S*)- α -Hydroxycarbonsäurethioamide zu (*S*)-(Hydroxyalkyl)thiazolcarbonsäuren, die unter Inversion in (*R*)-(Aminoalkyl)thiazolverbindungen umgewandelt wurden. Diese Sequenz ließ sich auch auf die Synthese der in Ulicyclamid 11 enthaltenen, (*R*)-konfigurierten Thiazolverbindung 4 aus (*S*)-Alanin 1a anwenden. Zum Aufbau der (*S,S*)-2-(1-Amino-2-methylbutyl)-4-thiazolylcarbonyl-Teilstruktur von

7 aus (*S*)-Isoleucin 1b war sogar zweimalige Inversion am C-Atom mit der Aminogruppe notwendig. Die Synthese von Ulicyclamid 11 ist in Schema 1 und 2 dargestellt.



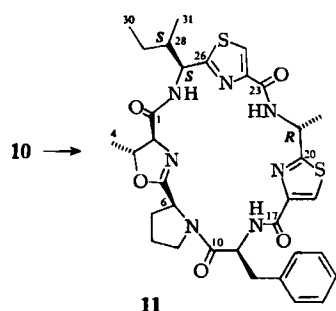
Schema 1. Synthese des linearen Edukts 10 für den Ringschluß zum Ulicyclamid. a: Analog [3]; b: Azodicarbonsäure-diethylester, Ph₃P, PhCOOH (Inversion); c: NaOH, H₂O; d: Azodicarbonsäure-diethylester, Ph₃P, HN₃ (Inversion); e: Pd/H₂; f: Dipyridyldisulfid, Ph₃P; g: Boc-Thr(*t*Bu)-S-Pyridyl; h: CF₃COOH; i: Imidsäureester von Boc-Phe-Pro; k: NaOH, H₂O; l: C₆F₅OH, Dicyclohexylcarbodiimid, Ethylacetat; m: CF₃COOH.

[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dipl.-Chem. P. Gleich
 Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
 Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Über Aminosäuren und Peptide, 52. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der BASF AG unterstützt. – 51. Mitteilung: U. Schmidt, J. Wild, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.

Der (*R*)-2-(1-Aminoethyl)-4-thiazolcarbonsäureester **4** ist aus (*S*)-Alanin **1a** zugänglich^[3]. (*S,S*)-2-(1-Hydroxy-2-methylbutyl)-4-thiazolcarbonsäure wurde entsprechend aus (*S*)-Isoleucin **1b** bereitet und durch Mitsunobu-Reaktion^[4] unter Inversion in die Thiazolverbindung **5** mit (1*R*,2*S*)-konfigurierter Seitenkette umgewandelt. Beide Thiazole **4** und **5** vereinigte man durch Redoxkondensation zum Amid **6**.

Die Umwandlung der Hydroxygruppe von **6** in eine Aminogruppe gelang wiederum durch Mitsunobu-Reaktion^[4] unter Inversion. Das so erhaltene **7** acylierte man mit geschütztem Threonin und kondensierte (nach Abspaltung der Schutzgruppen) den Aminoalkohol **8** mit Boc-Phenylalanyl-prolinimidester zur Dihydrooxazolverbindung **9**. Durch Hydrolyse der Estergruppe am Thiazolring, Umsetzung zum Pentafluorphenylester^[3,5] und Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure wurde das Tetra-



Schema 2. Ringschluß von **10** zum Ulicyclamid **11**. 0.1 mmol **10** · 4CF₃COOH werden innerhalb von 8 h in eine auf 95°C erhitze Lösung von 0.4 mmol 4-Pyrrolidinopyridin in 500 mL Dioxan gespritzt.

kis(trifluoracetat) des ω-Amino-pentafluorphenylesters **10** erhalten. Dieser Ester cyclisierte unter Verdünnungsbedingungen zu Ulicyclamid **11**, das sich durch Mitteldruckchromatographie isolieren ließ (20%)^[6].

Eingegangen am 1. Februar 1985 [Z 1153]

- [1] Erster Strukturvorschlag: C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5688.
 [2] Revidierte Struktur: J. M. Wasylyk, J. E. Biskupiak, C. E. Costello, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4445.
 [3] U. Schmidt, R. Utz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 723; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 725.
 [4] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2100.
 [5] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Talbiersky, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3261.
 [6] Anmerkung bei der Korrektur (25. April 1985): Syntheseprodukt und Naturstoff erwiesen sich in jeder Beziehung als identisch. Das besser aufgelöste 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum des Syntheseprodukts [7] ermöglichte eine genauere Festlegung der Signale der Protonen an C-28 und C-29, die im 270 MHz-¹H-NMR-Spektrum des Naturprodukts nicht aufgelöst sind [δ = 1.88 (m, 1H) bzw. 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 1H)]. Wir danken Herrn Prof. C. Ireland für eine Probe Ulicyclamid und eine Kopie des 270 MHz-¹H-NMR-Spektrums.
 [7] **11**: [α]_D²⁵ + 59 (c = 0.43, CH₂Cl₂); HPTLC RP-18: R_f = 0.31 (CH₃OH/H₂O 8:2); MS (hochaufgelöst): M_r (gef.) 677.2452, M_r (ber.) 677.2439 (C₃₃H₃₉N₇O₅S₂). - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.7 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.32 (s, 5H), 5.33 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 4.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 12.7 Hz, 10.4 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.7 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.4 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H). - ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 171.2 (3), 169.5, 168.9, 160.7, 159.8, 150.7, 148.3, 136.1, 129.7 (2), 128.7 (2), 127.3, 123.3, 122.9, 82.4, 75.6, 56.6, 53.8, 53.6, 48.7, 47.2, 40.8, 38.1, 28.8, 25.4, 25.1, 24.4, 21.9, 15.9, 9.9.

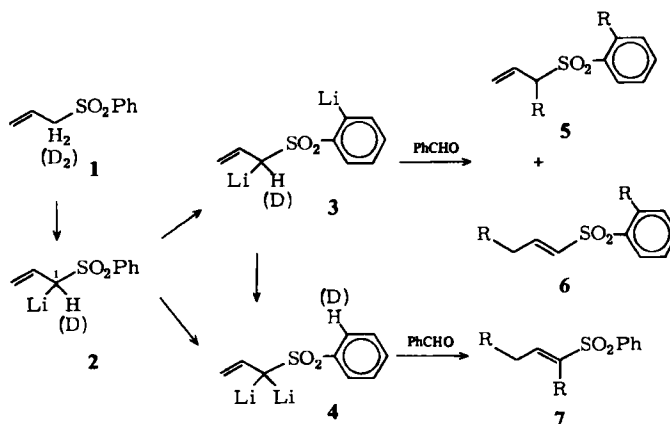
1,1- und 1, *o*-Dilithio-allylphenylsulfon: Synthese, geminale Cycloalkylierung und Lithium-Titan-Austausch**

Von Jürgen Vollhardt, Hans-Joachim Gais* und Karl L. Lukas

Ab-initio-Berechnungen ergaben für monomeres 1,1- und 1,3-Dilithiopropan als Energieminimum eine von Streitwieser et al. als „ion triplet of two lithium cations and a propenylidene dianion“ charakterisierte, ungewöhnliche, doppelt Lithium-verbrückte Struktur^[1]. 1,1-Dilithiopropane mit einer Lithium-komplexierenden, präparativ vielfältig nutzbaren Sulfonylgruppe in 1-Stellung sind hinsichtlich ihrer Struktur in Lösung und im Kristall sowie ihres Synthesepotentials von großem Interesse. Wir berichten hier über die Synthese von 1,1-Dilithio-allylphenylsulfon **4**, der ersten Verbindung dieser Art, und über die des Isomers **3** sowie über deren geminale Cycloalkylierung und über den Lithium-Titan-Austausch an **3** und **4**.

Die Zweitlithiierung des aus Phenyl-2-propenylsulfon **1** erzeugten 1-Lithioallylphenylsulfons **2** verläuft bemerkenswert: Ein Äquiv. *n*BuLi metalliert **2** in Tetrahydrofuran (THF) bei tiefen Temperaturen kinetisch kontrolliert mit hoher Selektivität in *o*-Stellung zur Sulfonylgruppe^[2] zu **3** und daneben in 1-Stellung zu **4**. Die Selektivität nimmt mit steigender Temperatur ab. Beim Erwärmen von **3** in THF auf 50°C erfolgt vollständige Ummetallierung zur thermodynamisch stabileren 1,1-Dilithiospezies **4**. Metallierung von **2** und Ummetallierung von **3** lassen sich ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgen.

3 reagiert bei -50°C in THF mit Benzaldehyd im Überschuß zu den 1, *o*- und 3, *o*-(*E*)-Diaddukten **5** (74%) bzw. **6** (4%), während **4** in nahezu gleicher Ausbeute das 1,3-(*E*)-Diaddukt **7** (77%) liefert. Lithiiert man [1-*D*₁]-**2**, so erhält man ein Gemisch [1-*D*₁]-**3/4**, das sich beim Erwärmen auf 50°C in 2 h vollständig in [*o*-*D*₁]-**4/4** umwandelt; nach Protonierung mit HCl/H₂O/THF entsteht [*o*-*D*₁]-**1/1**, dessen Zusammensetzung ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt wurde. Bei -35°C wird **2** mit *n*BuLi in THF mit 90% und [1-*D*₁]-**2** mit 97% *o*-Selektivität lithiiert^[3].



Schema 1. R = PhCH(OH).

[*] Priv.-Doz. Dr. H.-J. Gais, Dipl.-Ing. J. Vollhardt, Dr. K. L. Lukas [*]
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der
 Technischen Hochschule
 Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[*] Neue Adresse:
 Chemische Werke Hüls AG, Abtlg. Biotechnologie, D-4690 Herne

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.