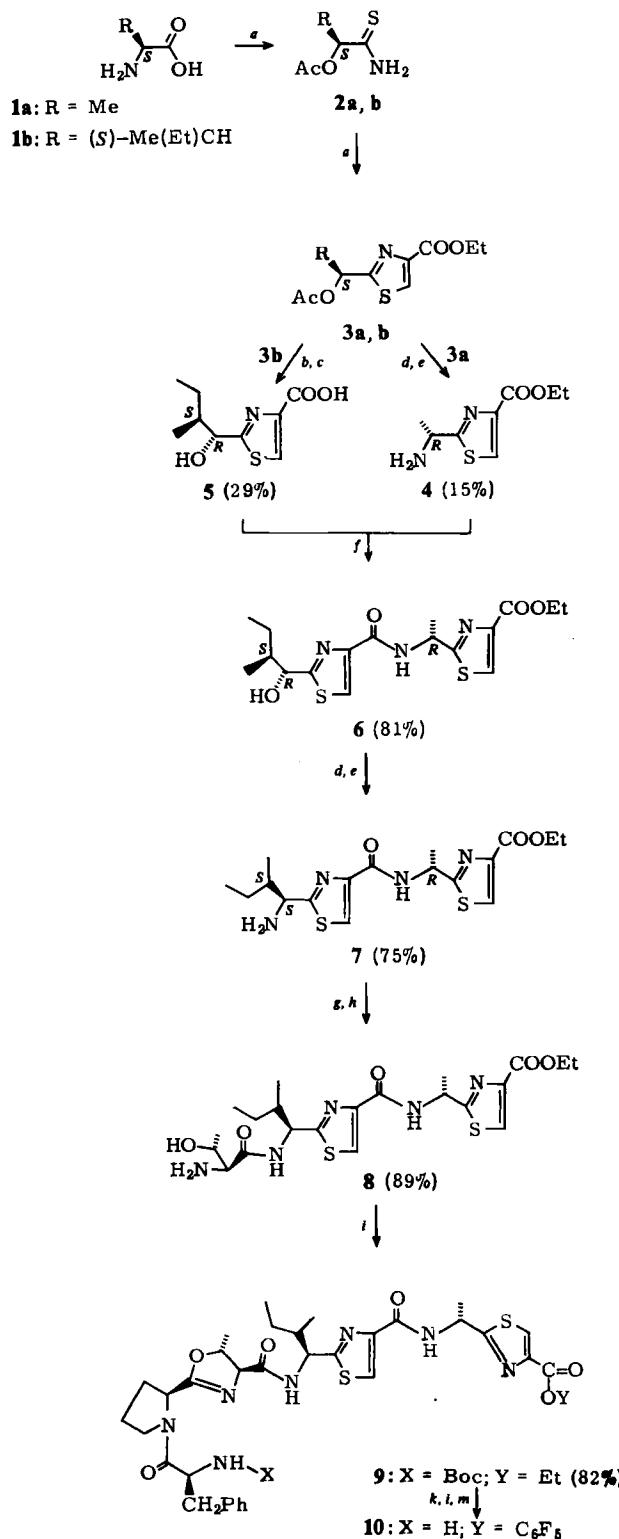


- [1] Übersicht: W. Friedrichsen, T. Kappe, A. Böttcher, *Heterocycles* 19 (1982) 1083.  
[2] H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4669.  
[3] K. T. Potts, M. Šorm, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1422.  
[4] A. Stock, H. Stoltzenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 50 (1917) 498.  
[5] T. Kappe, W. Lube, *Monatsh. Chem.* 102 (1971) 781.  
[6] 7: 81%,  $F_p = 232\text{--}233^\circ\text{C}$  (Zers.); IR (KBr):  $\nu = 1645\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).  
[7] 4a: IR (KBr):  $\nu = 1729, 1695\text{ (C=O)}, 1646\text{ cm}^{-1}\text{ (C=C)}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 1.39$  (s, Me), 4.77 (s, 4-H), 7.13–7.60 (m, 4Ph);  $^{13}\text{C}[^1\text{H}]\text{-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.05$  (Me), 58.24 (C-4), 101.11 (C-1), 164.88 (2C=O) und weitere Signale. – 4c:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.88$  (s, Me), 2.02 (s, Me), 4.85 (s, 4-H), 6.65–7.28 (m, 3Ph).  
[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. Borrman 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):  $\nu = 1731, 1699\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.05$  (t,  $J = 1.65\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4.60 (d,  $J = 1.65\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 6.73–7.27 (m, 3Ph); MS (70 eV):  $m/z = 370$  ( $M^+$ , 4%). – 5b:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.51$  (s, Me), 4.02 (s,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 (s, 1-H), 7.30 (mc, 2Ph). – 5c:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  (s, Me), 1.52 (s, Me), 4.13 (s,  $\text{CH}_2$ ), 7.12–7.62 (m, 2Ph);  $^{13}\text{C}[^1\text{H}]\text{-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.69$  (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%,  $F_p = 149.5\text{--}151^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10\text{--}2.10$  (m, 8H), 1.43 (s, Me), 2.82–3.10 (m, NCH), 3.91 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 4.26–4.50 (m, NCH), 6.90–7.43 (m, Ph).  
[13] 5d: IR (KBr):  $\nu = 1745, 1718, 1709\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.39$  (s, Me), 1.78 (s, Me), 7.16–7.58 (m, 2Ph);  $^{13}\text{C}[^1\text{H}]\text{-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.04$  (Me), 22.28 (Me), 55.63 (C-4), 99.30 (C-1), 122.03 (q,  $J_{\text{CH}} = 291.4\text{ Hz}$ , 2CF<sub>3</sub>), 165.04 (2C=O) und weitere Signale; MS (70 eV):  $m/z = 458$  ( $M^+$ , 3%).  
[14] 5e: IR (KBr):  $\nu = 1768, 1745, 1712\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.77 (s, Me), 4.31 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 6.67 (s, 1-H), 7.41 (mc, 2Ph);  $^{13}\text{C}[^1\text{H}]\text{-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.79$  (Me), 13.80 (2Me), 58.45 (C-4), 63.12 (2OCH<sub>2</sub>), 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%).

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.



## 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<sup>[1, 2]</sup>.

Bei unserer Synthese von Dolastatin-Isomeren<sup>[3]</sup> hatten wir (R)-(Aminoalkyl)thiazolcarbonsäuren aus (S)-Aminosäuren aufgebaut. Dieser Weg führte über geschützte (S)- $\alpha$ -Hydroxycarbonsäurethioamide zu (S)-(Hydroxylalkyl)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

Schema 1. Synthese des linearen Edukts **10** für den Ringschluß zum Ulicyclamid. *a*: Analog [3]; *b*: Azodicarbonsäure-diethylester,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{PhCOOH}$  (Inversion); *c*:  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; *d*: Azodicarbonsäure-diethylester,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{HN}_3$  (Inversion); *e*:  $\text{Pd/H}_2$ ; *f*: Dipyridyldisulfid,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ; *g*: Boc-Thr(Bu)-S-Pyridyl; *h*:  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ; *i*: Imidsäureester von Boc-Phe-Pro; *k*:  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; *l*:  $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$ , Dicyclohexylcarbodimid, Ethylacetat; *m*:  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

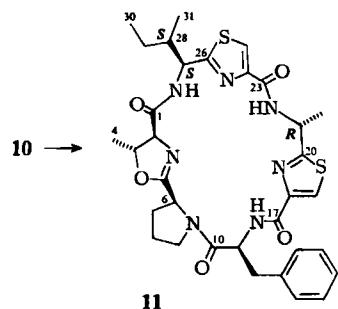
[\*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dipl.-Chem. P. Gleich

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<sup>[3]</sup>. (*S,S*)-2-(1-Hydroxy-2-methylbutyl)-4-thiazolcarbonsäure wurde entsprechend aus (*S*)-Isoleucin **1b** bereitet und durch Mitsunobu-Reaktion<sup>[4]</sup> 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<sup>[4]</sup> 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 Pentafluorophenylester<sup>[3,5]</sup> und Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure wurde das Tetra-



Schema 2. Ringschluß von **10** zum Ulicyclamid **11**. 0.1 mmol 10 · 4CF<sub>3</sub>COOH werden innerhalb von 8 h in eine auf 95°C erhitzte Lösung von 0.4 mmol 4-Pyrrolidinopyridin in 500 mL Dioxan gespritzt.

kis(trifluoracetat) des  $\omega$ -Amino-pentafluorphenylesters **10** erhalten. Dieser Ester cyclisierte unter Verdünnungsbedingungen zu Ulicyclamid **11**, das sich durch Mitteldruckchromatographie isolieren ließ (20%)<sup>[6]</sup>.

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. Wasyluk, 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-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Syntheseprodukts [7] ermöglichte eine genauere Festlegung der Signale der Protonen an C-28 und C-29, die im 270 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Naturprodukts nicht aufgelöst sind [ $\delta = 1.88$  (m, 1 H) bzw. 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H)]. Wir danken Herrn Prof. C. Ireland für eine Probe Ulicyclamid und eine Kopie des 270 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums.
- [7] 11:  $[\alpha]_D^{25} + 59$  ( $c = 0.43$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); HPTLC RP-18:  $R_f = 0.31$  (CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 8:2); MS (hochauflöst):  $M_r$  (gef.) 677.2452,  $M_r$  (ber.) 677.2439 (C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 9.11$  (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 8.7 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.87 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 7.32 (s, 5 H), 5.33 (m, 2 H), 4.88 (m, 2 H), 4.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.29 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 2.96 (dd,  $J = 12.7$  Hz, 10.4 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.11 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.73 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 1.7 (m, 3 H), 1.47 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H), 1.4 (m, 1 H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.76 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H). – <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 171.2$  (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.

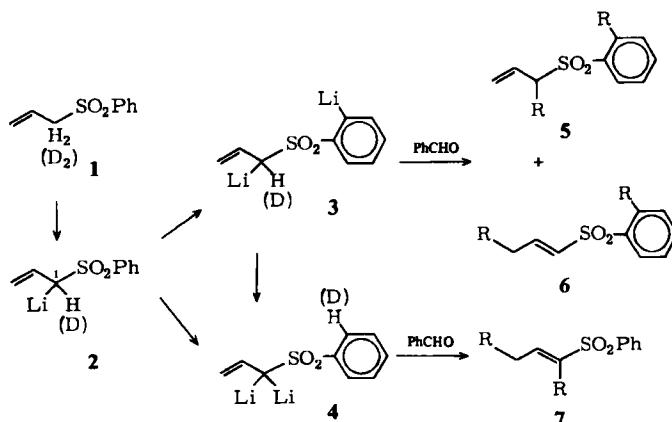
## 1,1- und 1,*o*-Dilithio-allylphenylsulfon: Synthese, geminale Cycloalkylierung und Lithium-Titan-Austausch\*\*

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

Ab-initio-Berechnungen ergaben für monomeres 1,1- und 1,3-Dilithiopropen als Energieminimum eine von Streitwieser et al. als „ion triplet of two lithium cations and a propenylidene dianion“ charakterisierte, ungewöhnliche, doppelt Lithium-verbrückte Struktur<sup>[1]</sup>. 1,1-Dilithiopropene 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<sup>[2]</sup> 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 <sup>1</sup>H-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<sub>1</sub>]-**2**, so erhält man ein Gemisch [1-D<sub>1</sub>]-**3**/**4**, das sich beim Erwärmen auf 50°C in 2 h vollständig in [o-D<sub>1</sub>]-**4**/**4** umwandelt; nach Protonierung mit HCl/H<sub>2</sub>O/THF entsteht [o-D<sub>1</sub>]-**1**/**1**, dessen Zusammensetzung <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt wurde. Bei –35°C wird **2** mit *n*BuLi in THF mit 90% und [1-D<sub>1</sub>]-**2** mit 97% *o*-Selektivität lithiiert<sup>[3]</sup>.



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.