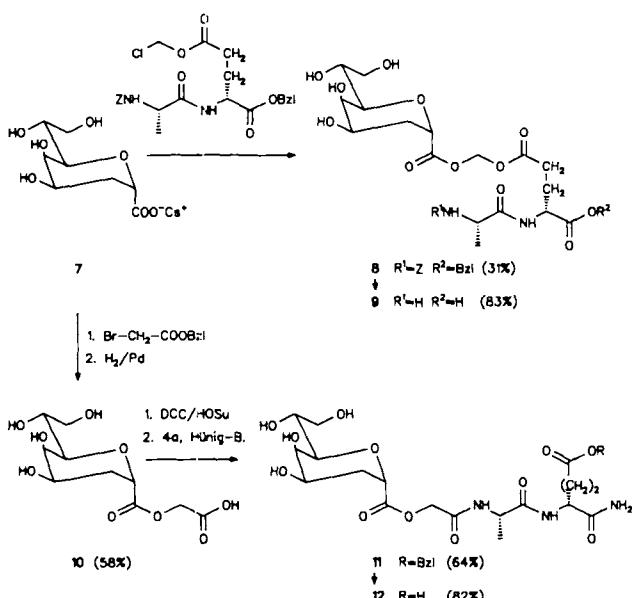


lytisch deblockiert (**8** → **9**). Ebenfalls durch Alkylierung mit anschließender Hydrogenolyse ist der Glycolsäureester **10** zugänglich, der breit modifizierbar ist. So können durch weitere Umsetzungen mit Zellwandpeptidsequenzen Konjugate wie **11** erhalten werden, die sich hydrogenolytisch zu **12** de-blockieren lassen.



Schema 2. Anknüpfung von Zellwandpeptidfragmenten an **2a** durch Alkylierung von Caesium-2,3-didesoxy-β-D-manno-2-octulosonat.

Die Spaltbarkeit durch bakterielle Enzyme konnte für die Konjugate **9** und **12** gezeigt werden<sup>[13]</sup>. Die in vitro gemessene antibakterielle Aktivität<sup>[14]</sup> von **9** belegt sowohl die Aufnahme des Konjugats in die Bakterienzelle als auch die Freisetzung des Inhibitors. Durch die verschiedenen Modifizierungen der 1-Carboxyfunktion der 2-Desoxy-β-KDO in **6**, **9** und **12** wird eine Abstufung der in-vivo-Stabilität der Zellwandpeptidkonjugate in Hinblick auf eine selektive Freisetzung des Enzyminhibitors innerhalb der Bakterienzelle erreicht.

Eingegangen am 5. Juni 1991 [Z 4679]

CAS-Registry-Nummern:

**2a**: 107573-28-4; **4a**: 59524-62-8; **4b**: 66025-58-9; **4c**: 137040-40-5; **4d**: 137040-42-7; **4e**: 137040-44-9; **5a**: 137040-52-9; **5b**: 137040-53-0; **5c**: 137040-54-1; **5d**: 137040-55-2; **5e**: 137040-56-3; **6a**: 137040-57-4; **6b**: 137040-58-5; **6c**: 137040-59-6; **6d**: 137040-60-9; **6e**: 137040-61-0; **7**: 137040-45-0; **8**: 137040-46-1; **9**: 137040-47-2; **10**: 137040-48-3; **11**: 137040-49-4; **12**: 137040-50-7; BrCH<sub>2</sub>COOBzl: 5437-45-6; Z-Alanyl-D-glutamyl- $\alpha$ -benzyl- $\gamma$ -chlormethylester: 137040-51-8.

- [1] Übersicht: O. Lüderitz, M. A. Freudenberg, C. Galanos, V. Lehman, E. T. Rietschel, D. H. Shaw, *Curr. Top. Membr. Transp.* 17 (1982) 79.
- [2] Übersicht: F. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 38 (1981) 323.
- [3] M. A. Ghalambar, E. C. Heath, *J. Biol. Chem.* 241 (1966) 3216; W. E. Kohlbrenner, S. W. Fesik, *ibid.* 260 (1985) 14695.
- [4] a) A. Claesson, K. Luthman, K. Gustafsson, G. Bondesson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 143 (1987) 1063; b) R. Goldman, W. E. Kohlbrenner, P. Lartey, A. Pernet, *Nature* 329 (1987) 730; c) A. Claesson, A. M. Jansson, B. C. Pring, S. M. Hammond, B. Ekström, *J. Med. Chem.* 30 (1987) 2309.
- [5] P. Lartey, *Drugs of the Future* 13 (1988) 555.
- [6] E. W. Goodell, *J. Bacteriol.* 163 (1985) 305; E. W. Goodell, C. F. Higgins, *ibid.* 169 (1987) 3861.
- [7] Übersicht: E. Wünsch in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 15/1,2 (1974).
- [8] E. Wünsch, F. Drees, *Chem. Ber.* 99 (1966) 110; F. Weygand, D. Hoffmann, E. Wünsch, *Z. Naturforsch.* B21 (1966) 426.

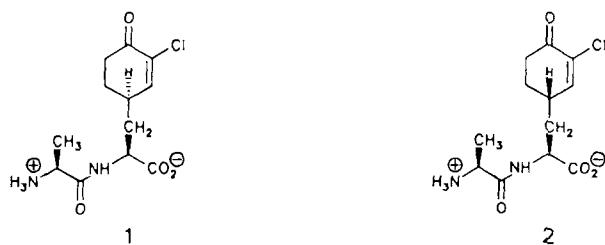
- [9] Übersicht: H. Bundgaard in B. Roche (Hrsg.): *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon, London 1987, S. 13-94.
- [10] B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1476; W. H. Kruizinga, B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4321; H.-G. Lerchen, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5257.
- [11] Herstellung aus Z-L-Ala-D-Glu(OH)-Bzl mit Chlormethyl-chlorsulfat unter Phasentransferbedingungen (vgl. [12]). Bei der Umsetzung mit 7 erfolgt als Nebenreaktion eine Cyclisierung des Glutaminsäure-Bausteins zum Imid.
- [12] B. Baltzer, E. Binderup, W. v. Daehne, W. O. Godtfredsen, K. Hansen, B. Nielsen, H. Sørensen, S. Vangedal, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1183.
- [13] Die Spaltbarkeit wurde mit einem CMP-KDO-Synthetase-Assay überprüft. Die Derivate **9** und **12** zeigen nur nach Freisetzung des Enzyminhibitors durch Vorbehandlung mit Bakterienzellsatz Aktivität in diesem Enzymtest.
- [14] Nach 24 und 36 h wurde mit 2.2  $\mu$ M **9** eine Reduktion der Keimzahlen von *Salmonella typhimurium* um 3.6 log-Stufen gegenüber der unbehandelten Kontrolle gemessen.

## Enantio- und diastereoselektive Totalsynthese des antimykotisch wirkenden Naturstoffes Chlorotetain: Revision der relativen Konfiguration \*\*

Von Hanno Wild\* und Liborius Born

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Das vor kurzem aus dem *Bacillus subtilis*-Stamm BGSC 1 E 2 isolierte Dipeptid Chlorotetain, dem die Struktur I zugeordnet wurde<sup>[11]</sup>, hat ähnliche antimykotische Eigenschaften wie das verwandte und bereits länger bekannte Bacilysin<sup>[12]</sup>. Obwohl bisher drei Synthesen für die C-terminale Aminosäure des Bacilysins, Anticapsin, beschrieben sind<sup>[13]</sup>, ist ein stereoselektiver allgemeiner Zugang zu Aminosäuren dieses ungewöhnlichen Typs bisher nicht bekannt. Wir berichten hier über die erste Totalsynthese des Chlorotetains, aufgrund derer dem Naturstoff die zu I epimere Struktur **2** mit (*S*)-Konfiguration des C-Atoms im Cyclohexenylrest zu kommt.



Bei der Syntheseplanung war zu berücksichtigen, daß Chlorotetain nur bei einem pH-Wert um 5 in Lösung stabil ist. Oberhalb pH 7 und unterhalb pH 5 nimmt die biologische Aktivität, besonders beim Erwärmen, rasch ab<sup>[11]</sup>. Hauptreaktionsweg im Alkalischen ist die intramolekulare 1,4-Addition des Amides an das Enon-System unter Bildung eines 6-Oxoocatahydroindols<sup>[3b, c]</sup>. Da die Gefahr dieser Nebenreaktion auch bei Zwischenstufen der Synthese besteht, sollte das Enon erst zu einem möglichst späten Zeitpunkt freigesetzt werden. Schema 1 zeigt die Reaktionsfolge, die

[\*] Dr. H. Wild  
Bayer AG, Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma  
Postfach 101709, W-5600 Wuppertal 1

Dr. L. Born  
ZF-DZA Strukturforschung  
Bayerwerk, W-5090 Leverkusen

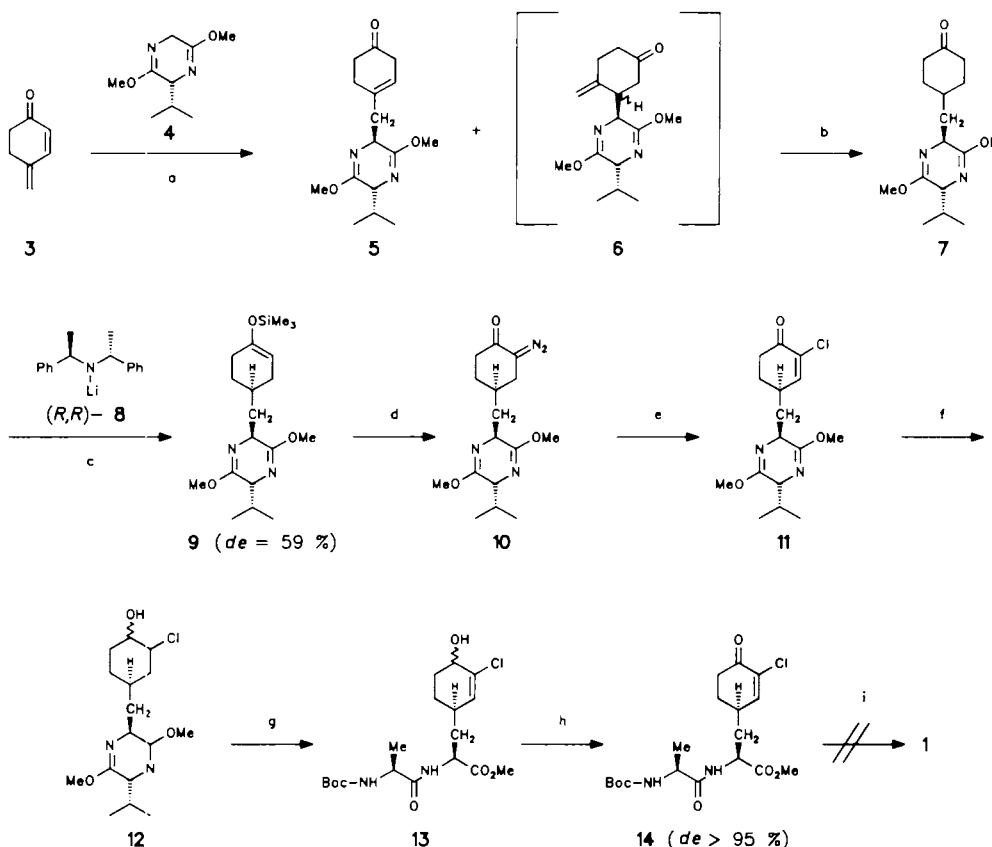
[\*\*] Herrn Prof. G. Jung, Tübingen, danken wir für eine Probe natürlichen Chlorotetains.

zum Dipeptid **1**, dem vermeintlichen Chlorotetain, führen sollte.

1,6-Addition des Cuprates des Bislactimethers **4**<sup>[4]</sup> an das Dienon **3**<sup>[5]</sup> ergab in 40 % Ausbeute das gewünschte diastereomerenreine 3-Cyclohexenonderivat **5** neben 24 % des 1,4-Adduktes **6**. **5** wurde dann zum Cyclohexanon **7** hydriert und die gewünschte Konfiguration an C-1' nach *Koga* et al.<sup>[6]</sup> und *Simpkins* et al.<sup>[7]</sup> durch diastereoselektive Deprotonierung mit (*R,R*)-Lithium-bis(phenylethyl)amid **8** erzeugt. In Analogie zu den Reaktionen einfacher 4-Alkylcyclohexanone sollte das Hauptdiastereomer die für **9** gezeigte Konfiguration aufweisen.

es konnten nur die durch intramolekulare 1,4-Addition entstehenden Octahydroindole als Diastereomerengemisch isoliert werden.

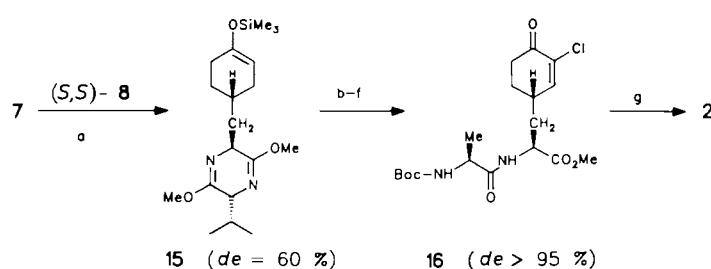
Schema 2 zeigt die Synthese des zu **1** epimeren Dipeptides **2**. Ausgehend von dem Cyclohexanon **7** wurde das geschützte Dipeptid **16** völlig analog zu der in Schema 1 gezeigten Reaktionsfolge in vergleichbarer Ausbeute aufgebaut<sup>[11]</sup>. Die Deprotonierung von **7** in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid mit (*S,S*)-**8** lieferte den zu **9** epimeren Silylenolether **15** mit gleicher Selektivität. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **16** gefolgt von Lipase-katalysierter Verseifung und Umkehrphasenchromatographie zur Abtrennung



Schema 1. a) *n*BuLi, THF, Me<sub>3</sub>S, -78 °C; 0.5 CuBr·Me<sub>2</sub>S, 30 min, -40 °C; 3, -78 °C; AcOH (5: 40 %, *de* > 95 %; 6: 24 %, *de* (1,4) > 95 %, *de* (1,5) = 81 %; b) 3 atm H<sub>2</sub>, Pd-C, Essigester, 2 h (97 %); c) (*R,R*)-8, Me<sub>3</sub>SiCl, THF, -78 °C, +7 (76 %); d) MeLi, THF, 0 °C; CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; TosN<sub>1</sub>, NEt<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 2 h (66 %); e) PhSeCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C; 3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, 0 °C (67 %); f) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, MeOH (89 %); g) 2 HCl, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 2 h; gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung; (S)-Boc-alanin, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Hydroxybenzotriazol (HOBT), THF, 1 h (87 %); h) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6 h; Chromatographie an Kieselgel (59 %); i) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, Anisol, 1 h, 0 °C; Schweinepankreas-Lipase (Sigma: L 3126), Puffer pH 7.5, 4 h.

Zur Erzeugung der 2-Chlorenon-Teilstruktur wurde der Silylenolether **9** zuerst über eine *C*-Trifluoracetyl-Zwischenstufe in die Diazoverbindung **10** überführt<sup>[8]</sup>. Diese reagierte mit Phenylselenylchlorid bei -5 °C spontan, und anschließende oxidative Eliminierung ergab das Chlorenon **11**<sup>[9]</sup>. Vor der Hydrolyse des Bislactimethers mußte das Keton reduziert werden<sup>[10]</sup>, da saure Spaltung von **11** und anschließende Freisetzung des Amins zu der bereits erwähnten intramolekularen 1,4-Addition führen. Der Alkohol **12** hingegen ergab nach Hydrolyse und Verknüpfung mit (*S*)-Boc-alanin problemlos das Dipeptid **13**, das sich mit Braunstein in guter Ausbeute zum Cyclohexanon reoxidieren ließ. Auf dieser Stufe ließen sich Reste des unerwünschten Diastereomers chromatographisch leicht abtrennen<sup>[11]</sup>. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde der Methylester mit Schweinepankreas-Lipase verseift. Trotz dieser milden Bedingungen wurde aber nicht das freie Dipeptid **1** erhalten, sondern

nung von Zersetzungsprodukten ergab das Dipeptid **2**, das in jeglicher Hinsicht (NMR, UV, DC, HPLC) mit natürlichem Chlorotetain identisch ist.



Schema 2. a) (*S,S*)-8, Me<sub>3</sub>SiCl, THF, -78 °C, +7 (71 %); b-f) siehe Schema 1; 9 → 14; g) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, Anisol, 1 h, 0 °C; Schweinepankreas-Lipase (Sigma: L 3126), Puffer pH 7.5; Reinigung an RP-8, Lobar mit H<sub>2</sub>O (52 %).

Daß die selektive Deprotonierung des Cyclohexanons 7 tatsächlich den erwarteten Verlauf genommen hatte, konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse des *N*-Tritylderivates 17 zweifelsfrei gezeigt werden, das wie 16 aus dem Silylenol-ether 15 hergestellt wurde. Das asymmetrische C-Atom im Cyclohexenring von 17 und damit auch im Chlorotetain 2 ist (*S*)-konfiguriert! Der Aminosäurerest nimmt, zumindest im Kristall, die *axiale* Position ein (Allyl-1,2-Spannung<sup>[13]</sup>). Im Gegensatz dazu war bei der ursprünglichen Konfigurationsbestimmung anhand des Circulardichroismus(CD)-Spektrums eine äquatoriale Stellung dieser Gruppe vorausgesetzt worden<sup>[11]</sup>.

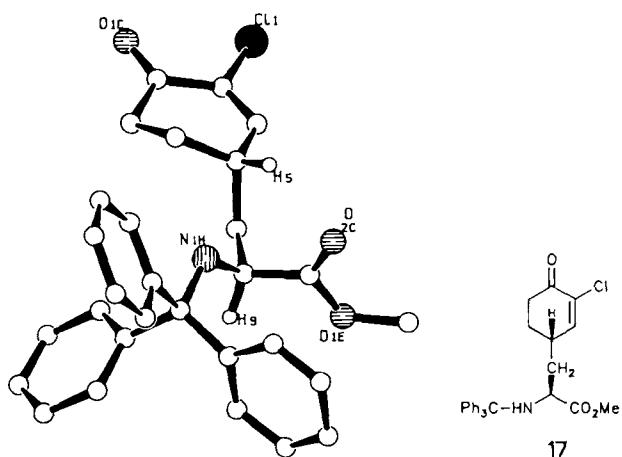


Abb. 1. Struktur von 17 im Kristall (SCHAKAL-Darstellung)[12].

Die höhere Stabilität des Chlorotetains **2** gegenüber seinem Epimer **1** lässt sich zwanglos erklären. Während die Cyclisierung von **1** zu einem Octahydroindol mit *exo*-Carboxy-substituenten führt, wird die gleiche Reaktion ausgehend von **2** durch Bildung eines Produktes mit *endo*-Carboxyrest erschwert.

Eingegangen am 13. Juni,  
veränderte Fassung am 23. September 1991 [Z 4703]

- [1] a) C. Rapp, G. Jung, W. Katzer, W. Loeffler, *Angew. Chem. 100* (1988) 1801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1733; b) G. Jung, W. Loeffler, C. Rapp, W. Katzer, F. Petersen, DE-A 3834662 (1990).
  - [2] J. E. Walker, E.-P. Abraham, *Biochem. J.* 118 (1970) 563.
  - [3] a) R. W. Rickards, J. L. Rodwell, K. J. Schmalz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 849; b) B. C. Laguzza, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1483; c) M. Souchet, M. Baillarge, F. LeGoffic, *ibid.* 29 (1988) 191; d) M. J. Crossley, T. W. Hambley, A. W. Stamford, *Aust. J. Chem.* 43 (1990) 1827.
  - [4] U. Schölkopf, D. Pettig, E. Schulze, M. Klinge, E. Egert, B. Benecke, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. 100* (1988) 1238; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1194.
  - [5] A. J. Birch, *J. Proc. R. Soc. N.S.W.* 83 (1949) 245.
  - [6] R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 543.
  - [7] C. M. Cain, R. P. C. Cousins, G. Coumarides, M. S. Simpkins, *Tetrahedron* 46 (1990) 523.
  - [8] R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, S. Z. Park, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 1959.
  - [9] D. J. Buckley, M. A. McKervey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1985, 2193.
  - [10] J.-L. Luche, I. Rodriguez-Hahn, P. Crabbe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 601.
  - [11] Alle neuen Verbindungen lieferten zufriedenstellende spektroskopische und massenspektrometrische Daten. Ausgewählte physikalische Daten: **14**  $R_F = 0.32$  (Ether);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.55 (dd,  $J = 11$  und 5 Hz, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.13 (quint.,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.74 (td,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.92 (br, 1NH), 6.72 (d,  $J = 8$  Hz, 1NH), 7.17 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H). **16**:  $R_F = 0.40$  (Ether);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.65 - 2.05 (m, 3H), 2.30 - 2.45 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 13$  und 4 Hz, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.12 (quint.,

*J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.75 (td, *J* = 8 und 4 Hz, 1 H), 4.92 (br, 1 NH), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 1 NH), 6.93 (d, *J* = 3 Hz, 1 H).

[12] Kristallstrukturanalyse von: Raumgruppe  $P2_12_12$ , (Nr. 19):  $a = 1010.9(4)$ ,  $b = 1843.9(4)$ ,  $c = 1335.2(3)$  pm,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.265$  g cm $^{-3}$ . Diffraktometer Enraf-Nonius-CAD4, Raumtemperatur,  $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, 2585 unabhängige Reflexe, empirische Absorptionskorrektur, Lösung mit direkten und Differenz-Fourier-Methoden, Verfeinerung: anisotrope Temperaturfaktoren (Nichtwasserstoffatome), isotrope Temperaturfaktoren (Wasserstoffatome),  $R$  (1887 Reflexe, 420 Parameter) = 0.041. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55831, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

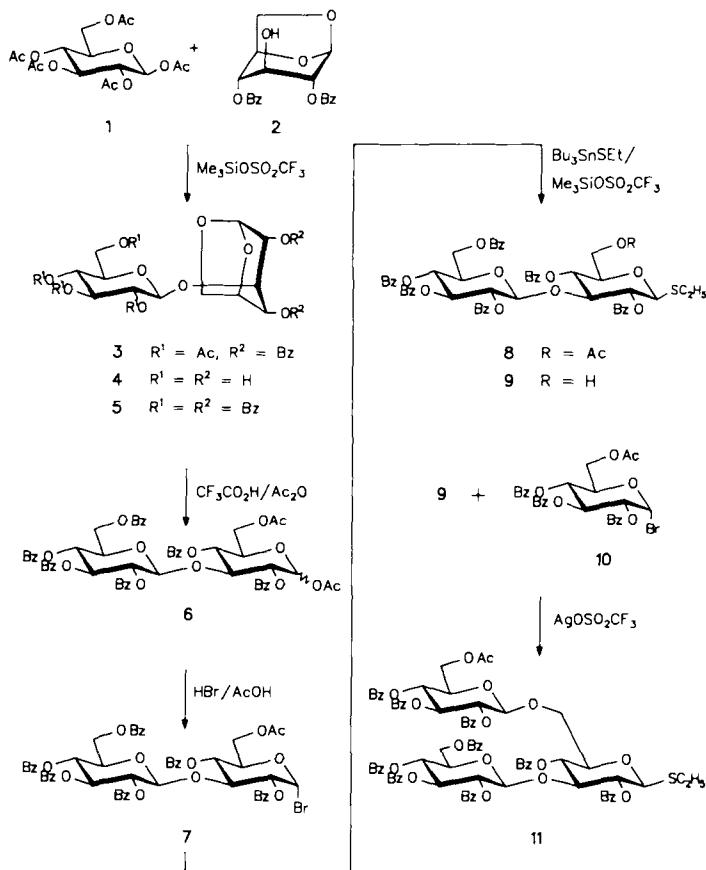
- [13] a) S. K. Malhotra, D. G. Moakley, F. Johnson, *Chem. Commun.* 1967, 448; b) F. Johnson, *Chem. Rev.* 68 (1968) 375.

## Synthese eines elicitoraktiven Heptaglucansaccharides zur Untersuchung pflanzlicher Abwehrmechanismen

Von *Jens Peter Lorentzen\**, *Barbara Helpap*  
und *Oskar Lockhoff*

*Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet*

Elicitoren sind Substanzen, die durch die Aktivierung der Phytoalexin-Biosynthese die pflanzliche Abwehrreaktion induzieren. Im Wirt-Parasit-System Sojabohne/*Phytophthora megasperma* ist das Heptasaccharid **19** die kleinste stark eli-



Schema 1. Synthese des Trisaccharid-Thioglycosiddonors 11. Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}$ , Bz =  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ .

- [\*] Dr. J. P. Lorentzen, Dr. B. Helpap, Dr. O. Lockhoff  
Bayer AG  
ZF-FWI, Gebäude Q 18/6  
Bayerwerk, W-5090 Leverkusen