

schriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-103“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk). Im ^{13}C -NMR-Spektrum liegen die C-4- und C-5-Signale der δ -Lactamringe in **11b–d** bei $\Delta\delta = 0,3\text{--}1,3$ höherem Feld als die von **12b–d**.

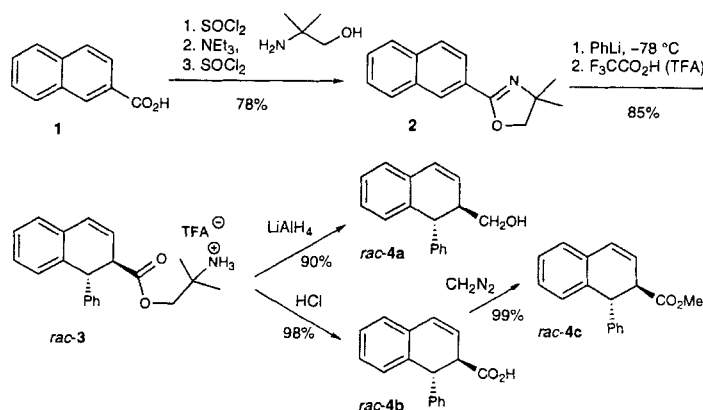
- [4] Die Regioselektivität der Dipeptidcyclisierung beträgt mit **9a** 8:1 und mit **9b–d** >20:1 (25 °C).
- [5] Die Rechnungen wurden auf dem PMP2/6-31G*/UHF/3-21G*-Niveau durchgeführt: Gaussian 94, Revision B.2; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1995. Die bevorzugte H-Abstraktion aus Glycin in intermolekularen Reaktionen mit Peptiden wird analog diskutiert: C. J. Easton in *Advances in Detailed Reaction Mechanism, Vol. 1* (Hrsg.: J. M. Coxon), Jai, Greenwich 1991, S. 83.
- [6] Die Rechnungen wurden mit MacroModel 4.5 und dem Amber*-Kraftfeld durchgeführt: D. Q. McDonald, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7743.
- [7] Rechnungen mit dem Kraftfeldprogramm MOLOC ergaben, daß das *cis*-Isomer mindestens 1 kcal mol $^{-1}$ stabiler ist als a) ein H-verbrücktes *trans*-Isomer mit axialer Phenylgruppe am δ -Lactamring sowie b) ein *trans*-Isomer mit äquatorialer Phenylgruppe ohne Wasserstoffbrückenbindungen.
- [8] Zum Kraftfeldprogramm MOLOC siehe: K. Müller, H. J. Ammann, D. M. Doran, P. R. Gerber, K. Gubernator, G. Schrepfer, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1988, 97, 655. Kraftfeld: P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput. Aided Mol. Design* 1995, 9, 251. Peptid-Kraftfeld: a) P. R. Gerber, *Biopolymers* 1992, 32, 1003; b) in *Computer Simulation of Biomolecular Systems, Vol. 2* (Hrsg.: W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner, A. J. Wilkinson), ESCOM, Leiden, 1993, S. 213. Konformationsanalyse: a) P. R. Gerber, K. Gubernator, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1429; b) P. R. Gerber in *Computer Simulation of Biomolecular Systems* (Hrsg.: W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner), ESCOM, Leiden, 1989, S. 183. Strukturüberlagerung: P. R. Gerber, K. Müller, *Acta Crystallogr. Sect. A* 1987, 43, 426.
- [9] Diese Interpretation bezieht sich auf die sterische Anordnung der Substituenten im Produkt und sollte deswegen nicht überbewertet werden. Weil sich beim Triplett-Singulett-Übergang des Diradikals die Radikalzentren annähern müssen und das Singulett-Diradikal möglicherweise direkt zum Produkt cyclisiert, könnten die für die Produkte berechneten sterischen und polaren Effekte schon im Übergangszustand eine große Rolle spielen. Für weitergehende Diskussion siehe: a) A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* 1994, 27, 70; b) I. V. Khudyakov, Y. A. Serebrennikov, N. J. Turro, *Chem. Rev.* 1993, 93, 537; c) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 461.
- [10] Übersichtsartikel: a) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1994, 113, 1; b) G. Hölzemann, *Kontakte (Darmstadt)* 1991, 3.
- [11] a) H. Yanagisawa, S. Ishihara, A. Ando, T. Kanazaki, S. Miyamoto, H. Koike, Y. Iijima, K. Oizumi, Y. Matsushita, T. Hata, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1430; b) E. Thorsett, E. E. Harris, S. D. Aster, J. P. Snyder, J. P. Springer, J. Hirshfeld, E. W. Tristram, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *ibid.* 1986, 29, 251; c) R. M. Freidinger, D. Schwenk Perlow, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 104.
- [12] Zur Herstellung von **17** wurde Valinbenzylester mit Benzoylmethylbromid umgesetzt und mit Z-geschütztem Glycin verknüpft. Die Strukturen von **18a** und **18b** wurden NMR-spektroskopisch zugeordnet. NOE-NMR-Experimente bewiesen die *cis*-Konfiguration, und die Lage des Signals für das quartäre C-4-Atom der γ -Lactame ist die gleiche wie die bei den δ -Lactamen.

Hochdiastereoselektive Synthese und Epoxidierung chiraler 1,2-Dihydronaphthaline**

Torsten Linker*, Karl Peters, Eva-Maria Peters und Frank Rebien

Epoxidierungen zählen zu den wichtigsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen^[1]. Besonders intensiv wurden katalytische enantioselektive Verfahren untersucht, die zunächst für Allylkohole entwickelt^[2] und in den letzten Jahren auf nichtfunktionalisierte Olefine ausgedehnt wurden^[3]. Auch die diastereoselektive Epoxidierung chiraler Alkene ist im Hinblick auf den dirigierenden Einfluß unterschiedlicher funktioneller Gruppen von großer Bedeutung^[4]. Im Mittelpunkt des Interesses stehen meist Epoxidierungen monocyclischer Alkene^[5], während chirale 1,2-Dihydronaphthaline bisher kaum untersucht wurden^[6]. Dies ist überraschend, da achirale Dihydronaphthaline und strukturverwandte Chromene Paradebeispiele für asymmetrische Epoxidierungen sind^[3]. Wir interessierten uns deshalb für die Herstellung und Epoxidierung chiraler 1,2-Dihydronaphthaline, die in der Synthese von Podophyllotoxin-Analoga^[7] (potentiellen Antitumor-Agentien) Verwendung finden können.

Oxazoline (Dihydrooxazole) **2**, die aus 2-Naphthoesäure **1** einfach zugänglich sind (Schema 1), haben sich als Vorstufen für 1,2-Dihydronaphthaline bewährt^[8]. Die nucleophile Addition von Phenyllithium erfolgt hochregioselektiv an der 1-Position, und durch Abfangen des intermediär gebildeten Azaenolats mit Trifluoressigsäure (TFA) entsteht das Salz *rac*-**3** in guter Ausbeute. TFA erweist sich als besonders wichtig, da mit anderen Protonenquellen Isomerisierung zu 1,4-Dihydronaphthalinen erfolgt. Die ausschließliche Bildung des *trans*-Produktes ist auf eine schnelle und vollständige Epimerisierung an der 2-Position zurückzuführen und steht im Einklang mit dem Verlauf von Additionen an 1-Naphthyloxazoline^[8b]. Um den Einfluß unterschiedlicher Substituenten auf die Stereoselektivität der Epoxidierung von Dihydronaphthalinen zu untersuchen, wurde das Salz *rac*-**3** in sehr guten Ausbeuten in die Derivate *rac*-**4** überführt (Schema 1).



Schema 1. Synthese der chiralen 1,2-Dihydronaphthaline *rac*-**4**.

[*] Dr. T. Linker, Dipl.-Chem. F. Rebien
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606
E-mail: linker@chemie.uni-wuerzburg.de

Dr. K. Peters, E.-M. Peters
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Li 556/2-1, Li 556/3-1) und dem Universitätsbund Würzburg gefördert. Wir danken Prof. W. Adam für seine Unterstützung.

Die Oxidationen wurden zunächst mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) durchgeführt, wobei die Epoxide *rac*-5 glatt gebildet wurden (Tabelle 1, Nr. 1–3). Um die Ausbeuten weiter zu erhöhen, setzten wir Dimethyldioxiran (DMD) als Oxidans ein, das Epoxidierungen unter milderen Bedingungen ermöglicht^[9]. Überraschend war die Bildung des Diols *rac*-6c aus dem

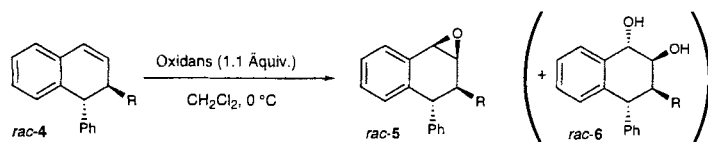
bei orthogonaler Anordnung der Phenylgruppe vorliegt; der sterische Anspruch dieses Substituenten ist damit besonders groß, und die Unterseite der Dihydronaphthaline wird effektiv abgeschirmt (Schema 3). Im Einklang mit den Rechnungen steht auch die Hochfeld-Verschiebung des 8-H-Signals, die auf den Ringstrom-Effekt der Phenylgruppe zurückzuführen ist.

Tabelle 1. Epoxidierung der 1,2-Dihydronaphthaline *rac*-4.

Nr.	Dihydronaphthalin	R	Oxidans	<i>ds</i> [a]	Ausbeute [b] <i>rac</i> -5	<i>rac</i> -6
1	<i>rac</i> -4a	CH ₂ OH	MCPBA	>95	89	–
2	<i>rac</i> -4b	CO ₂ H	MCPBA	>95	82 [c]	–
3	<i>rac</i> -4c	CO ₂ Me	MCPBA	>95	94	–
4	<i>rac</i> -4c	CO ₂ Me	DMD	>95	–	76
5	<i>rac</i> -4a	CH ₂ OH	DMD	>95	94	–
6	<i>rac</i> -4b	CO ₂ H	DMD	>95	89 [c]	–
7	<i>rac</i> -4c	CO ₂ Me	DMD	>95	98	–
8	<i>rac</i> -4c	CO ₂ Me	DMD [d]	>95	26	67

[a] Diastereoselektivitäten (*ds*, in %) bestimmt anhand der ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte (250 MHz). [b] Ausbeuten an isolierten Produkten nach Kristallisation oder Säulenchromatographie (in %). [c] Isoliert als Ester nach Reaktion mit Diazomethan. [d] Zugabe von Wasser und Perchlorsäure.

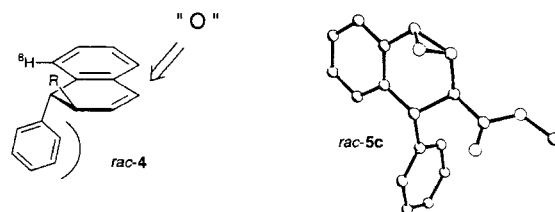
Ester *rac*-4c (Nr. 4), was auf eine säurekatalysierte Epoxidöffnung in Gegenwart von Wasserspuren zurückzuführen ist (Schema 2). Die Synthese mit DMD als Oxidans unter Ausschluß von Wasser^[9c] führte zu den gewünschten Epoxiden *rac*-5 in exzellenten Ausbeuten (Nr. 5–7). Die postulierte säurekatalysierte Epoxidöffnung wurde durch ein Kontrollexperiment, das in Gegenwart von Wasser durchgeführt wurde, bestätigt (Nr. 8).



Schema 2. Oxidation von *rac*-4 mit MCPBA oder DMD.

Interessanterweise entsteht bei allen Reaktionen unabhängig vom Oxidans und vom Substituenten R ausschließlich ein Diastereomer. Die Bestimmung der relativen Konfigurationen der Epoxide *rac*-5 war anhand der NMR-Daten nicht möglich, doch wiesen die Signale der Protonen 1-H bis 4-H des Ringöffnungsproduktes *rac*-6c ein charakteristisches Kopplungsmuster auf, das die angegebene Konfiguration belegt. Die eindeutige strukturelle Charakterisierung des Epoxids *rac*-5c gelang röntgenographisch (Schema 3)^[10].

Der Angriff des Oxidans erfolgt bei allen Reaktionen in *cis*-Stellung zum Substituenten R. Ein in der Literatur häufig beschriebener *syn*-dirigierender Effekt durch Hydroxygruppen^[4, 5a, b] kann bei den untersuchten 1,2-Dihydronaphthalinen ausgeschlossen werden, da beim Homoallylalkohol *rac*-4a und beim Ester *rac*-4c die gleiche Stereoselektivität festgestellt wurde. Die Phenylgruppe steuert vielmehr unabhängig vom Substituenten R die Reaktionen. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Selektivitäten überraschend hoch, zumal literaturbekannte, sterisch kontrollierte Epoxidierungen nur mäßige Diastereomerenüberschüsse liefern^[5c, d, 6b]. Offensichtlich ist die bevorzugte Konformation von 1,2-Dihydronaphthalinen^[11] für die hohen Stereoselektivitäten verantwortlich. Durch AM1-Rechnungen^[12] konnten wir belegen, daß das günstigste Rotamer von *rac*-4



Schema 3. Vorzugskonformation der 1,2-Dihydronaphthaline *rac*-4 und Struktur von *rac*-5c im Kristall.

Die Reaktionssequenz Meyers-Oxazolin-Synthese/Epoxidierung liefert aus 2-Naphthoesäure **1** auf einfache Weise diastereomerenreine Epoxide *rac*-5. Die Selektivitäten der Reaktionen werden stark durch den sterischen Anspruch der Phenylgruppe gesteuert, während polare Substituenten keinen Einfluß auf die Epoxidierung haben. Aus enantioselektiven Varianten zur Herstellung von 1,2-Dihydronaphthalinen^[8] sollten sich interessante Perspektiven für die Synthese optisch aktiver Podophyllotoxin-Analoga ergeben.

Experimentelles

22.53 g (100 mmol) Oxazolin **2** [8b] werden in 180 mL wasserfreiem THF unter Argon bei –40 °C gelöst und 60 mL (124 mmol) einer 2.06 M Lösung von PhLi in Hexan/Diethylether 7/3 zugetropft. Nach 3 h wird bei dieser Temperatur mit einer Mischung aus 30 mL (389 mmol) Trifluoressigsäure (TFA) und 20 mL THF versetzt, nach 10 min auf 200 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben und mit 3 × 80 mL Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) kristallisieren bei 0 °C 29.6 g (68 %) des Salzes *rac*-3 (Schmp. 155–156 °C). Durch Konzentrieren der Mutterlauge werden noch 7.4 g (17 %) Produkt *rac*-3 erhalten. Man erhitzt 13.06 g (30 mmol) *rac*-3 unter Argon in 200 mL 3 N HCl 7.5 h unter Rückfluß, extrahiert nach Abkühlen mit 4 × 50 mL Ethylacetat und konzentriert nach dem Trocknen (Na₂SO₄) im Vakuum. Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Hexan/Ethylacetat 6/4) liefert 7.35 g (98 %) der Säure *rac*-4b als weiße Kristalle (Schmp. 121–122 °C). Eine Lösung von 2.5 g (10 mmol) der Säure *rac*-4b in 50 mL Dichlormethan wird bei 0 °C mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und nach 12 h bei 20 °C konzentriert. Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Hexan/Ethylacetat 8/2) liefert 2.62 g (99 %) Ester *rac*-4c. Elementaranalyse ber. für C₁₈H₁₆O₂: C 81.79, H 6.10; gef.: C 81.47, H 5.97; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.63 (s, 3 H, OMe), 3.70 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.94 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.66 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.12–7.32 (m, 8 H, arom. H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 45.8, 48.5 (2d, C-1, C-2), 52.1 (q, CO₂Me), 123.6, 126.5, 126.8, 127.0, 128.0, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1 (9d, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-Ph), 132.4, 136.2, 142.8 (3s, C-9, C-10, C-Ph), 173.6 (s, CO₂Me).

2.12 g (8.02 mmol) Ester *rac*-4c werden in 120 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C innerhalb von 30 min mit 150 mL (1.1 Äquiv.) einer 0.06 M Lösung von DMD in Aceton [9c] versetzt. Nach 2 h bei 0 °C wird im Wasserstrahlvakuum konzentriert. Kristallisation aus Diethylether liefert 2.2 g (98 %) des Epoxids *rac*-5c als weiße Nadeln (Schmp. 97–98 °C). Elementaranalyse ber. für C₁₈H₁₆O₃: C 77.12, H 5.75; gef.: C 76.86, H 5.63; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.20 (dd, *J* = 12.0, 0.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.96 (dd, *J* = 4.3, 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.06 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.56 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.12–7.49 (m, 8 H, arom. H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 43.1, 48.1 (2d, C-3, C-4), 52.2 (q, CO₂Me), 53.0, 55.6 (2d, C-1, C-2), 126.5, 127.3, 128.4, 128.7, 128.8, 129.7, 129.8 (7d, C-5, C-6, C-7, C-8, C-Ph), 131.4, 139.1, 140.1 (3s, C-9, C-10, C-Ph), 172.7 (s, CO₂Me).

Eingegangen am 7. Juni 1996 [Z 9196]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Dihydrooxazole · Epoxidierungen · Naphthalinderivate · Synthesemethoden

- [1] Übersichtsartikel: a) G. Berti, *Top. Stereochem.* **1973**, 7, 93–251; b) H. Milmoun, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 750–766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 734–750; c) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2323–2367; d) V. Schurig, F. Betschinger, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 873–888; e) P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8885–8927; f) S. Pedragosa-Moreau, A. Archelas, R. Furstoss, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 769–800.
- [2] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), Pergamon, New York, **1991**, S. 389–436; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 103–158.
- [3] a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801–2803; b) R. Ine, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345–7348; c) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 159–202; d) T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 189–214.
- [4] Übersichtsartikel: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.
- [5] a) W. Adam, A. K. Smerz, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13039–13044; b) R. J. Linderman, R. J. Claassen II, F. Viviani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6611–6614; c) R. W. Murray, M. Singh, B. L. Williams, H. M. Moncrieff, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1830–1841; d) E. Vedejs, W. H. Dent III, J. T. Kendall, P. A. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3556–3567.
- [6] Wenige Ausnahmen: a) R. W. Irvine, R. A. Russell, R. N. Warrenner, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6117–6120; b) M. J. Martinelli, B. C. Peterson, V. V. Khau, D. R. Hutchison, M. R. Leanna, J. E. Audia, J. J. Droste, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2204–2210; c) F. Orsini, F. Pelizzoni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1033–1040.
- [7] Übersichtsartikel: R. S. Ward, *Synthesis* **1992**, 719–730.
- [8] a) M. Reumann, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, 41, 837–860; b) A. I. Meyers, K. A. Lutomski, D. Laucher, *ibid.* **1988**, 44, 3107–3118; c) G. T. Gant, A. I. Meyers, *ibid.* **1994**, 50, 2297–2360.
- [9] a) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 205–211; b) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187–1201; c) W. Adam, L. Hadjapoglou, J. Bialas, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377; d) R. Curci, A. Dinioi, M. F. Rubino, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 811–822.
- [10] Kristalldaten für *rac*-**5c**: $C_{18}H_{16}O_3$, Siemens-P4-Diffraktometer, monoklin, $P2_1/n$, $a = 1615.4(7)$, $b = 548.4(3)$, $c = 1646.3(6)$ pm, $\beta = 96.16(2)^\circ$, $V = 1450(1) \times 10^6$ pm³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.284$ g cm⁻³, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$, $Z = 4$, M_{ox} -Strahlung, $\lambda = 71.073$ pm, ω -Scan, $\mu = 0.09$ mm⁻¹, $T = 293$ K, Strukturlösung mit Direkten Methoden, 3351 gemessene Reflexe, 2945 unabhängige Reflexe, davon 1792 mit $F > 3\sigma(F)$, F_o/F_c -Parameter-Verhältnis = 9.43, $R = 0.066$, $R_w = 0.065$, Verfeinerung gegen $|F|$. Restelektronendichte nach der Fourier-Differenz: max. = 0.22, min. = -0.35 e Å⁻³; Programm: SHELXTL-PLUS. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-405437 angefordert werden.
- [11] P. W. Rabideau, A. Sygula, *The Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes, and Related Hydroaromatic Compounds*, VCH, Weinheim, **1989**, S. 77–81.
- [12] G. Rauhut, J. Chandrasekhar, A. Alex, T. Steinke, T. Clark, VAMP 5.0, Universität Erlangen, **1993**.

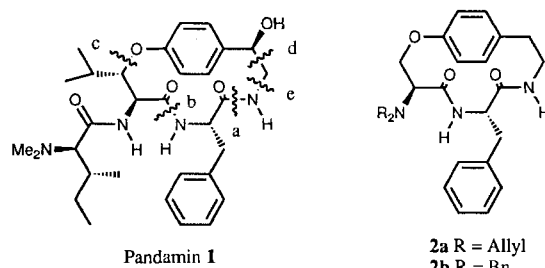
Ein neuer Ansatz zur Totalsynthese von Cyclopeptid-Alkaloiden

Jieping Zhu*, Taoues Laïb, Jacqueline Chastanet und René Beugelmans

Seit der ersten Strukturbestimmung von Pandamin **1** (s. Schema 1) durch Goutarel und Pais 1963^[1] ist das Wissen über Cyclopeptid-Alkaloide rasch gewachsen, so daß heute über 200 Verbindungen aus dieser Stoffklasse bekannt sind. Diese 13-, 14- und 15gliedrigen Makrocyclen sind typischerweise Para- oder Metacyclophane mit einer charakteristischen Aryl-Alkyl-Etherverknüpfung^[2]. Ihre weite Verbreitung in der Natur

macht sie zwar zu einer wichtigen Klasse von Naturstoffen, wegen ihrer beschränkten Verfügbarkeit ist über die biologischen und pharmakologischen Eigenschaften jedoch wenig bekannt^[3]. Daher ist die Entwicklung einer praktikablen Synthesemethode von hoher Bedeutung.

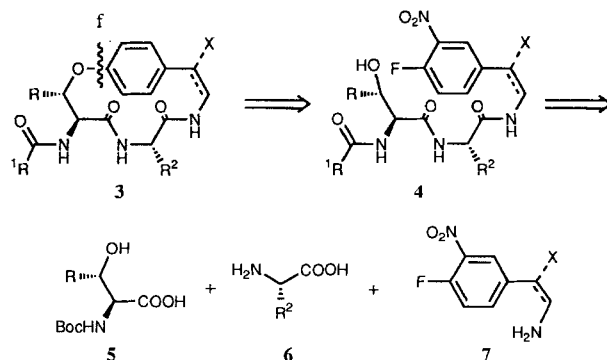
Die Totalsynthese von Cyclopeptid-Alkaloiden ist von einer Reihe von Arbeitsgruppen, besonders denen von Schmidt^[4a], Rapoport^[4b], Joullié^[4c] und Lipshutz^[4d], untersucht worden. Die Hauptschwierigkeit bei der Synthese besteht im Aufbau des gespannten Makrocyclus. Wie in Schema 1 gezeigt, ist eine Rei-



Schema 1.

he von Strategien erprobt worden^[2], darunter die Makrolactamisierung (Verknüpfung bei a oder b), die intramolekulare Michael-Addition (Verknüpfung bei c), die intramolekulare Aldol-Kondensation (Verknüpfung bei d) und kürzlich auch eine intramolekulare Amid-Alkylierung^[4d]. Bisher erwies sich nur die Makrolactamisierung als brauchbar. Höhepunkt der Anwendung dieser Strategie war die Totalsynthese dreier Naturstoffe^[5], wobei eine effiziente Aktivierungsmethode von Schmidt et al.^[6] eingesetzt wurde.

Wir stellten uns den Herausforderungen, die mit der Synthese dieser Naturstoffklasse verbunden sind, mit einem neuen Konzept. Dabei erfolgt im Schlüsselschritt der Synthese der Ringschluß durch Bildung einer Aryl-Alkyl-Etherbindung (Verknüpfung bei f, Schema 2). Wir beschreiben hier die Umsetzung dieser auf einer intramolekularen S_NAr -Reaktion beruhenden Strategie bei der Synthese des 14gliedrigen Makrocyclus **2**.



Schema 2.

Die Synthese des linearen Peptids **11** ist in Schema 3 gezeigt. Die Kupplung von 2-(3'-Nitro-4'-fluor)phenylethylamin **8**, in fünf Schritten aus 4-Fluorbenzaldehyd zugänglich^[7b], mit *N*-Boc-Phe ergab das Dipeptid **9**. Saures Entschützen unter milden Bedingungen (HCl/MeCN), gefolgt von einer Reaktion mit *N*-Boc-Ser(TBS)OH, führte in 68 % Ausbeute zum Tripeptid **10**. Das selektive Entschützen der Silylethergruppe (CsF, DMF)

[*] Dr. J. Zhu, T. Laïb, J. Chastanet, R. Beugelmans
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS
F-91198 Gif-sur-Yvette (Frankreich)
Telefax: Int. +1/69077247
E-mail: zhu@icns.cnrs-gif.fr