

A Novel Strategy towards the Total Synthesis of Cyclopeptide Alkaloids

Kommentar von Ulrich Schmidt*

In einer Zuschrift in dieser Zeitschrift präsentieren J. Zhu et al. eine neue Ringschlußmethode zum Aufbau von Cyclopeptidalkaloiden durch eine intramolekulare S_NAr -Reaktion.^[1] Ihrer Feststellung „the main difficulty is the construction of the obviously strained macrocycles“ muß allerdings widersprochen werden, denn die 13-, 14- und 15gliedrigen *p*- und *m*-Ansaverbindungen (*para*- bzw. *meta*-Cyclophane) sind nicht gespannt, und lediglich die 14gliedrigen *p*-Ansaverbindungen sind starr (rigid). – „Until now, only macrolactamization has been fruitful; this strategy culminated in the total syntheses of three natural products by means of an efficient activating method developed by Schmidt et al.“ Zur Vervollständigung der angegebenen Veröffentlichungen sollten noch die 15 und 13 Jahre früher beschriebenen Totalsynthesen von Zizyphin A^[2] (13gliedrig) bzw. Mucronin B^[3] (15gliedrig) angeführt werden. Mit dem 14gliedrigen Frangulanin ist also für jeden der drei Typen eine Verbindung von uns erstmals synthetisiert worden.

Ihre Erfolge bei der Synthese der 14gliedrigen Modellverbindungen bewerten die Autoren folgendermaßen: „The easy for-

mation of the 14-membered macrocycles is rather spectacular considering the obvious strain in this ring system and the fact that only very few methods are available.“ Vor der Zustimmung zum spektakulären Ergebnis sollten aber die Ausbeuten mit denen der Lactamisierung verglichen werden: Der Ringschluß bei den Synthesen von Zizyphin A, Mucronin B und Frangulanin durch Lactamisierung gelang in 85, 80 bzw. 44 % Ausbeute. Für den neuen Ringschluß über die Aryletherbildung werden 70 % angegeben. Wenn die Hilfsgruppe (NO_2) jedoch über Reduktion, Diazotierung und Reduktion entfernt ist, verbleiben nur 38 %.

Die Hauptschwierigkeiten der Synthese dieser Naturstoffgruppe sind ausgelassen: Die OH-Gruppe in der Benzylstellung bzw. die Aminostyrol-Doppelbindung im Ring fehlen, und der Ring hat eine Dialkylaminogruppe (nur damit läßt sich der Ringschluß durchführen) und nicht eine primäre Aminogruppe zur Angliederung der Seitenkette als Substituenten.

[*] Prof. Dr. U. Schmidt

Institut für Organische Chemie und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart
Telefax: Int. + 711/685-4321

[1] J. Zhu, T. Laib, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2517.

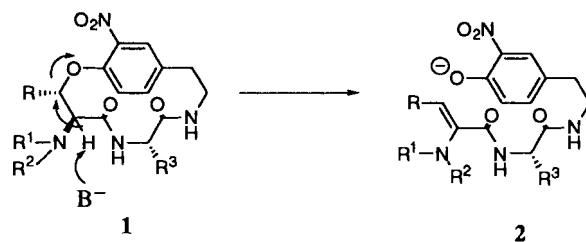
[2] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Bökens, H. Griesser, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1026.

[3] U. Schmidt, U. Schanbacher, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 152.

Stellungnahme von Jieping Zhu*

I agree with Professor Schmidt^[1] that only the 14-membered cyclopeptides are strained, and as a consequence are the most challenging synthetic targets of this family of natural products. For this reason, we selected 14-membered *para*-cyclophane as a test case for the development of our synthetic strategy.^[2] Accordingly, Schmidt's work on the total synthesis of 13-^[3] and 15-membered^[4] cyclopeptides were not cited in our paper. However, we do feel that the term „rigid“ used by Schmidt is less appropriate than „strained“ to describe a high-energy cyclic form.

To the best of our knowledge, the synthetic strategy we realized^[2] has never been addressed before, therefore the adjective „novel“ does seem appropriate to define our synthetic strategy. However, as readers may find, we have never pretended that this strategy was the best one and in no way are we trying to understate the significant contributions made by Schmidt et al. and other research groups. Perhaps the employment of a less spectacular adjective should have been used to describe the cyclization results. However, it was pleasing to find mild conditions to effect the unprecedented macrocyclization. To elucidate further, at the inception of this work, we had a serious concern about the stability of cyclic compound **1**, namely decomposition to the acyclic compound **2**. This could conceivably occur by a facile β -elimination due to: 1) release of ring strain; 2) the fact that *ortho*-nitro-substituted phenol is a good leaving group. We



have, however, been able to avoid this complication by a judicious choice of amine protecting group.

Most of the synthetic strategies towards the preparation of cyclopeptide alkaloids have started from the dihydro derivatives, except for example Lawton's approach.^[5] „These derivatives present similar synthetic problems as reduction of the vinylic double bond does not relieve ring strain to an appreciable extent“ as written in Joullié's excellent review.^[5] Thus, we are applying this methodology to the total synthesis of natural cyclopeptide alkaloids and the results will be published in due course.

Stichworte: Alkaloide · Cyclisierungen · Korrespondenzen · Makrocyclen · Peptide

[1] U. Schmidt, preceding letter.

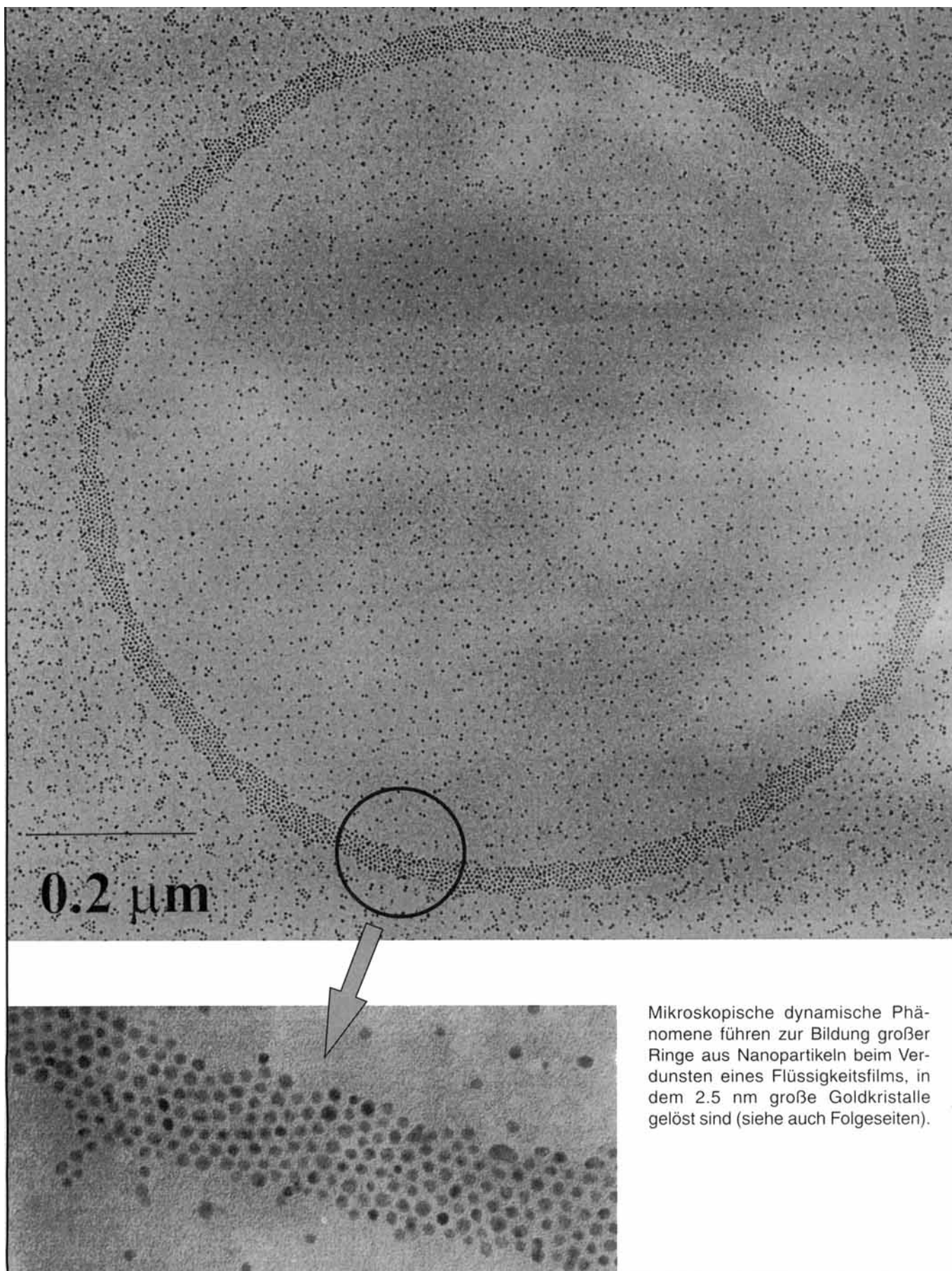
[2] J. Zhu, T. Laib, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2517.

[3] a) U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Bökens, H. Griesser, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1026.

[4] U. Schmidt, U. Schanbacher, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 152.

[5] M. M. Joullié, R. E. Nutt in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 3 (Ed.: S. W. Pelletier), Wiley, New York, **1985**, pp. 113–168.

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



Mikroskopische dynamische Phänomene führen zur Bildung großer Ringe aus Nanopartikeln beim Verdunsten eines Flüssigkeitsfilms, in dem 2.5 nm große Goldkristalle gelöst sind (siehe auch Folgeseiten).