

- [2] a) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389; b) siehe auch: M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2225; c) M. Beller, O. R. Thiel, H. Trauthwein, *Synlett* **1999**, 243.
- [3] a) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. Zu anderen neueren Indolsynthesen siehe auch: b) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426; c) M. T. Baumgartner, M. A. Nazareno, M. C. Murguia, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Synthesis* **1999**, 2053; d) Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507.
- [4] a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915; b) S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *Synlett* **1997**, 1363; c) A. Arcadi, S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 437.
- [5] a) F. E. McDonald, A. K. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687; b) F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103.
- [6] a) D. Tzalis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463; b) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193.
- [7] a) E. E. Dueno, F. Chu, S.-I. Kim, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1843; b) F. Chu, E. E. Dueno, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1847; c) J. Busch-Peterson, Y. Bo, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2065.
- [8] Die Umsetzung von **1a** mit NaOEt in siedendem Ethanol führt nicht zum entsprechenden Indol (**2a**), was zeigt, dass NMP für die direkte Cyclisierung von **1a** zu **2a** entscheidend ist; siehe auch: T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1986**, *24*, 31.
- [9] KOtBu hat außergewöhnliche basische Eigenschaften: a) M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627; b) M. Schlosser, J. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4674; c) M. Schlosser, G. Rauchschwalbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3258.
- [10] Caesium-*tert*-butoxid wird gewöhnlich durch Zugabe von *t*BuOH zu einer Suspension von Caesium in Toluol bei 0 °C hergestellt (15 min).
- [11] In der Suspension von KH in NMP kann im Gleichgewicht das lösliche Kaliumenolat von *N*-Methylpyrrolidon vorliegen. Aus diesem Enolat entstandene Verbindungen wurden in verwandten Cyclisierungen isoliert.
- [12] a) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627; b) T. Sakamoto, M. Shiraiwa, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1983**, 312; c) A. F. Little, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411.
- [13] M. D. Collini, J. W. Ellingboe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7963.
- [14] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 738.
- [15] Ein Patent wurde zusammen mit der BASF AG eingereicht.

Selektive und quantitative Calcium-katalysierte Umwandlung von CH₄ und CO zu Essigsäure**

Mohammad Asadullah, Tsugio Kitamura und Yuzo Fujiwara*

Methan und Ethan haben aufgrund ihres natürlichen Vorkommens in großen Mengen weltweit tief greifende wirtschaftliche, aber auch soziologische Auswirkungen.^[1]

[*] Prof. Y. Fujiwara, M. Asadullah, T. Kitamura
Department of Chemistry and Biochemistry
Graduate School of Engineering, Kyushu University
Hakozaki, Fukuoka 812-8581 (Japan)
Fax: (+81) 092-642-3548
E-mail: yfujitcf@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Monbusho) gefördert. M.A. dankt dem Monbusho für finanzielle Unterstützung.

Dem Einsatz von Methan für die direkte Synthese funktionalisierter Produkte sind jedoch durch die geringe Reaktivität von Methan und die geringe Produktselektivität Grenzen gesetzt.^[2] Die Suche nach neuen Wegen zur Umsetzung von Methan war ein bedeutendes Forschungsgebiet während der letzten beiden Jahrzehnte.^[3] Die Carboxylierung von Methan mit CO zu Essigsäure ist ein wichtiges Funktionalisierungsverfahren, das industriell aber noch nicht durchführbar ist.

1992 berichteten wir über die Pd-katalysierte Carboxylierung von Methan mit CO in Anwesenheit von K₂S₂O₈ und CF₃COOH (TFA).^[4] Kürzlich entdeckten wir, dass Systeme aus einem Yb(OAc)₃/Mn(OAc)₂/NaClO/H₂O-Katalysator^[5] und einem Mg/K₂S₂O₈/TFA-Aktivator^[6] die Carboxylierung von Methan zu Essigsäure bewirken. Auch Supersäure-induzierte^[7] und RhCl₃-katalysierte^[8] Reaktionen von Methan mit CO wurden entwickelt. Diese Prozesse haben jedoch in der Praxis mehrere Nachteile: geringe Ausbeute, hohe Kosten für den Katalysator, schlechte Produktselektivität. Hier berichten wir über die nahezu quantitative Carboxylierung von Methan mit CO zu Essigsäure **1** mit einer der billigsten Chemikalien als Katalysator, nämlich CaCl₂.

Die von uns beschriebene Reaktion gesättigter Kohlenwasserstoffe mit CO und Mg-Pulver als Aktivator^[6] veranlasste uns, Erdalkalimetallverbindungen als Katalysatoren für die Reaktion von Methan mit CO zu untersuchen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einfluss von Calciumverbindungen auf die Carboxylierung von Methan mit CO.^[a]

Nr.	Calcium-verbindung	Ausbeute [mmol] ^[b]	[%] ^[c]	TON ^[d]
1	keine	Spuren	–	–
2	CaCl ₂ · 2 H ₂ O	1.05	7.1	2.1
3	CaO	0.07	0.5	0.14
4	CaCO ₃	0.04	0.3	0.08
5	Ca(OAc) ₂ · 2 H ₂ O	0.04	0.3	0.08
6	[Ca(acac) ₂] · 2 H ₂ O ^[e]	0.03	0.2	0.06
7	Ca(OH) ₂	0.01	0.1	0.02
8	CaSO ₄ · 2 H ₂ O	Spuren	–	–

[a] 25-mL-Autoklav, Methan (20 atm, 15 mmol), CO (30 atm), Calciumverbindung (0.5 mmol), K₂S₂O₈ (5 mmol) und TFA (5 mL), 80 °C, 15 h.

[b] Bestimmt durch GC. [c] Bezogen auf Methan. [d] TON = Wechselzahl des Katalysators. Bezogen auf die Menge an Ca. [e] acac = Acetylacetonat.

Bei Abwesenheit eines Katalysators wurde laut GC-Analyse des Reaktionsgemisches keine Essigsäure **1** erhalten (Nr. 1). Die Wand des Autoklaven trug folglich bei der Reaktion von Methan mit CO nicht zur Produktbildung bei. Die Zugabe einer katalytischen Menge von CaCl₂ lieferte **1** (Nr. 2). Die anderen Ca-Verbindungen (Nr. 3–7) erbrachten sehr geringe Ausbeuten an **1**.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Versuche wurden durchgeführt, um die Einflüsse zu ermitteln, die die Bildung von **1** aus Methan und CO begünstigen. Methan reagierte schon bei Temperaturen ab 60 °C mit mäßiger Ausbeute (Nr. 1). Eine Erhöhung der Temperatur steigerte die Ausbeute an **1**; bei 85 °C war sie am höchsten (Nr. 2). Temperaturen über 85 °C führten zu niedrigen Ausbeuten. In Abwesenheit von CO

Tabelle 2. Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Carboxylierung von Methan.^[a]

Nr.	T [°C]	CO [atm]	K ₂ S ₂ O ₈ [mmol]	TFA [mL]	Methan [atm]	CaCl ₂ [mmol]	Dauer t [h]	Ausbeute [mmol] ^[b]	% ^[c]
1	60	30	5	6	20	0.5	15	0.41	2.8
2	85	30	5	6	20	0.5	15	1.21	8.5
3	85	1	5	6	20	0.5	15	0.08	0.6
4	85	40	5	6	20	0.5	15	1.43	10.1
5	85	50	5	6	20	0.5	15	1.54	10.8
6	85	40	10	6	20	0.5	15	1.55	10.8
7	85	40	10	3	20	0.5	15	1.27	7.6
8	85	40	10	5	20	0.5	15	1.61	10.6
9	85	40	10	5	1	0.5	15	0.16	21.1
10	85	40	10	5	5	0.5	15	0.97	25.7
11	85	40	10	5	30	0.5	15	1.87	8.2
12	85	40	10	5	20	0.05	15	0.01	0.1
13	85	40	10	5	20	0.1	15	0.51	3.6
14	85	40	10	5	20	1	15	0.86	6.1
15	85	30	5	5	2	0.5	140 ^[d]	1.52	93.8
16	85	40	10	5	30	0.1	200	3.05	13.5

[a] 25-mL-Autoklav. [b] Bestimmt durch GC. [c] Bezogen auf Methan.

[d] Es wurden 2 mmol TFAA verwendet.

lieferte die Reaktion kein **1**, sondern 0.2 mmol Methyltrifluoracetat **2**. In diesem Fall wird Methan zuerst zu Methanol oxidiert, das dann mit TFA zu **2** reagiert. Wurde die Reaktion bei 1 atm CO ausgeführt, ergab sich nur eine geringe Ausbeute an **1** (Nr. 3). Erhöhung des CO-Partialdrucks führte zu einer Steigerung der Ausbeute an **1** – bis zu einem Druck von 50 atm, bei dem die höchste Ausbeute (1.54 mmol, Nr. 5) erhalten wurde. In diesem System wirkt CO als Radikalfänger für das Methylradikal, wobei das Acetylradikal entsteht, welches die Essigsäure in dieser Reaktion bildet. Die Reaktion bezogen auf den CO-Partialdruck war bis 20 atm erster Ordnung; oberhalb davon nahm sie nicht ganzzahlige Werte an.

Die Verwendung von 10 mmol K₂S₂O₈ führte zu einer geringfügig höheren Ausbeute als mit 5 mmol (Tabelle 2, Nr. 6). Die Menge an gebildetem **1** nahm bis 5 mL TFA zu (Nr. 8). Die Auswirkung von Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) im Reaktionsgemisch wurde ebenfalls untersucht, und es wurde ein positiver Effekt mit einem Optimum bei 2 mmol TFAA gefunden. Das Wasser aus dem Katalysator reagiert mit TFAA quantitativ zu TFA. Das Reaktionsgemisch wird dadurch wasserfrei, wodurch die Bildung von **1** begünstigt ist. Auch der Einsatz anderer Lösungsmittel als TFA wurde untersucht. Acetonitril führt zur gleichen Produktverteilung mit beachtenswerter Ausbeute (0.83 mmol), obwohl im Vergleich zu TFA nach 15 h Reaktionsdauer die Menge des gebildeten Produktes nur ungefähr die Hälfte ist.

Zur Vermeidung der komplizierten Produktanalyse wurde Ethan als Substrat eingesetzt, dabei wurden 0.24 mmol Propionsäure erhalten. Wenn Wasser als Lösungsmittel eingesetzt wurde, wurden NaClO und H₂O₂ als Oxidationsmittel eingesetzt; die Aktivität war dabei geringer. In Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan wurde keine Aktivität des Katalysators zur Bildung von **1** festgestellt. Interessanterweise reagierte Methan bei Atmosphärendruck und ergab nach 15 h 21.1% Ausbeute bezogen auf Methan (Tabelle 2, Nr. 9). Allerdings führten höhere Methan-Partialdrücke auch zu höheren Ausbeuten (1.87 mmol, Nr. 11). Dabei wurde eine

Abhängigkeit erster Ordnung der Reaktionsgeschwindigkeit vom Methan-Partialdruck bis zum Wert von 5 atm beobachtet. Geringere Katalysatormengen als 0.05 mmol lieferten kein **1**. Die Reaktion von Methan mit CO zu **1** wird am besten durch 0.5 mmol CaCl₂ katalysiert (8.2 % Ausbeute; Nr. 11). Größere Mengen von CaCl₂ führten ebenfalls zu geringer Ausbeute (Nr. 14).

Der Parameter mit dem größten Effekt war die Reaktionsdauer. **1** wird erst nach 2 h beobachtet. Danach steigt die Ausbeute mit der Zeit stetig an. Der Katalysator verlor seine Aktivität auch nach 200 h nicht, wenn 0.1 mmol CaCl₂ und 30 atm Methan eingesetzt wurden, und die Wechselzahl (TON) des Katalysators betrug 30.5. Die Selektivität für Essigsäure **1** als Produkt blieb in der flüssigen Phase während der gesamten Dauer des Experiments bei 100 %. Das beste Ergebnis wurde mit 2 atm Methan, 30 atm CO, 0.5 mmol CaCl₂, 5 mmol K₂S₂O₈, 5 mL TFA und 2 mmol TFAA erzielt. Die Reaktion ergibt unter diesen Bedingungen nach 140 h eine nahezu quantitative Ausbeute (93.8 %, bezogen auf Methan).^[9]

Wir nehmen an, dass die Reaktion über die Bildung von Radikalen (CaO[•], CH₃[•] und CH₃CO[•]) verläuft. Um dies zu bestätigen, wurden dem Reaktionsgemisch verschiedene Radikalfänger wie 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol, Tetrachlor-*p*-benzoquinon und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin zugesetzt, worauf nur Spuren oder überhaupt kein **1** erhalten wurde. Dies bedeutet, dass die Reaktion über die Bildung von Radikalen verläuft, die von den Radikalfängern abgefangen werden können. Um die Herkunft der Methyl- und der Carbonylgruppen von **1** zu untersuchen und den Reaktionsweg aufzuklären, wurden Reaktionen von ¹³C-markiertem Methan mit gewöhnlichem CO und von ¹³C-markiertem CO mit gewöhnlichem Methan durchgeführt. In den ¹³C-NMR-Spektren der beiden Reaktionsgemische sind außer den beiden Quartetts für das Lösungsmittel TFA nur Singulets bei $\delta = 19.4$ (Abbildung 1a) und 182.3 (Abbildung 1b) vorhanden, die der ¹³CH₃- bzw. ¹³C=O-Gruppe von **1** zuzuordnen sind. Dies bestätigt, dass die Methyl- und Carbonylgruppen von **1** aus ¹³CH₄ bzw. ¹³CO stammen und die Selektivität für **1** bei 100 % liegt.

Die Aktivierungsparameter E_a , A , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger und ΔG^\ddagger für die Reaktionen von CH₄ **3** und CD₄ **4** mit CO wurden nach den Arrhenius- und Eyring-Theorien für Reaktionen erster Ordnung berechnet. Die berechneten Aktivierungsenergien E_{aH} und E_{aD} sowie die Frequenzfaktoren A_H und A_D waren 16.9 bzw. 19.3 kcal mol⁻¹ und 1.7×10^4 bzw. 5.4×10^5 s⁻¹. Diese Werte entsprechen der Abstraktion eines Wasserstoff- oder Deuteriumatoms aus **3** bzw. **4** und ähneln denen für die Oxidation von **3** zu Methanol durch einen CuCl₂/K₂[PdCl₄]-Mischkatalysator.^[10] Die thermodynamischen Größen ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger und ΔG^\ddagger (253 K) für die Reaktionen von **3** und **4** betrugen 16.2 bzw. 18.6 kcal mol⁻¹, -40.6 bzw. -34.9 cal mol⁻¹ K⁻¹ und 30.5 bzw. 31.0 kcal mol⁻¹. In beiden Fällen reicht die Aktivierungsenthalpie, um die Bindung im Übergangszustand zu lösen. Die Aktivierungsentropien erstreckten sich über einen weiten Bereich und waren in beiden Fällen negativ. Der niedrigere ΔH^\ddagger - und negative ΔS^\ddagger -Wert lassen ein stärkeres Maß der Bindungsbildung im Übergangszustand von **3** gegenüber dem von **4** vermuten. Die Auswertung der Eyring-

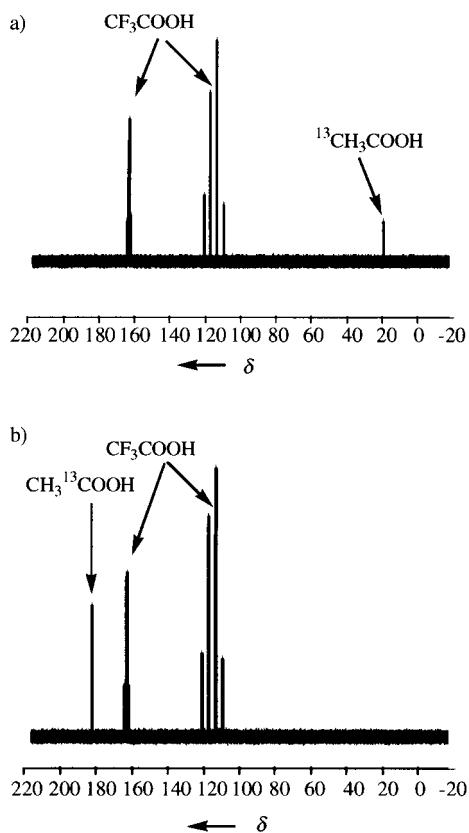


Abbildung 1. ^{13}C -NMR-Spektren der Reaktionsgemische nach der Reaktion von $^{13}\text{CH}_4$ mit CO (a) und von CH_4 mit ^{13}CO (b), die zeigen, dass die einzigen Produkte $^{13}\text{CH}_3\text{COOH}$ bzw. $\text{CH}_3^{13}\text{COOH}$ sind.

Gleichung ergab die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen $k_{\text{H}} = 9.68 \times 10^{-7}$ bzw. $k_{\text{D}} = 5.63 \times 10^{-7} \text{ mol}^{-1} \text{s}^{-1}$, aus denen der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ von 1.82 bei 80°C (353 K) errechnet wurde.

Die folgenden Anhaltspunkte erlauben es, auf den möglichen Reaktionsverlauf zu schließen: Die Verwendung von $^{13}\text{CH}_4$ und ^{13}CO führte zur ausschließlichen Bildung von $^{13}\text{CH}_3\text{COOH}$ bzw. $\text{CH}_3^{13}\text{COOH}$. Dies zeigt, dass $\text{CH}_3\cdot$ das einzige aus Methan gebildete Radikal ist, das von CO^[1] abgefangen wird und so $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ bildet. Das Acetylradikal wird dann über das gemischte Anhydrid mit TFA zu **1** umgewandelt.^[4] In Abwesenheit von CaCl_2 wurde kein Produkt gebildet. Außerdem deuten die ausreichende Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger , die negative Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger und der positive Isotopeneffekt darauf hin, dass die Metallspezies direkt an der Abstraktion von Wasserstoff aus Methan zur Bildung des Methylradikals beteiligt ist, und dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Schließlich wird in Abwesenheit von CO kein **1**, sondern eine kleine Menge **2** gebildet. Dies bedeutet, dass CO auch an der Bildung des aktiven Zentrums der Metallspezies beteiligt ist. Das IR-Spektrum einer festen Probe des Produkts aus einer vierstündigen Reaktion von CaCl_2 und TFA zeigt Banden bei 1683.6 ($\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$) und 1209.1 cm^{-1} ($\tilde{\nu}_{\text{C-O}}$), die bestätigen, dass CaCl_2 zuerst in $\text{Ca}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ umgewandelt wird. Daher glauben wir, dass die aktive Spezies, die Wasserstoff von Methan abspaltet, $\text{CaO}\cdot$ ist, das aus $\text{Ca}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ durch

aufeinander folgende Reaktionen mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ und CO gebildet wird.

Wir haben ein neues und äußerst effizientes Katalysatorsystem entdeckt, das einfache Alkane und CO nahezu quantitativ in die entsprechenden Carbonsäuren umwandelt. Bei dieser Reaktion wird ein billiger Katalysator, CaCl_2 , eingesetzt, wodurch sich dessen Verwendung als Ersatz für Übergangsmetallkatalysatoren geradezu aufdrängt und die Tür für die Verwendung von Erdalkalimetallen als homogene Katalysatoren für die C-H-Aktivierung geöffnet wird.

Experimentelles

Typisches Verfahren: Der Katalysator und $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ wurden in einen 25-mL-Edelstahlautoklaven mit Teflon-beschichtetem Magnetrührstab (12 mm, achteckig) gegeben. Dann wurde TFA (5 mL) hinzugefügt. Der Autoklav wurde verschlossen, dreimal mit Methan gespült, um die Luft zu verdrängen, und mit Methan und CO mit dem gewünschten Druck beschickt. Der Autoklav wurde dann für die gewünschte Zeitdauer auf eine konstante Temperatur erhitzt, wobei gerührt wurde. Als die Reaktion beendet war, wurde der Autoklav für 15 min in einem Eisbad gekühlt und dann geöffnet. Dem Reaktionsgemisch wurden etwa 80 mg eines internen Standards (*n*-Valeriansäure) zugesetzt und der Produktgehalt durch Gaschromatographie bestimmt (Shimadzu GC-8A). Die aus Methan entstandenen Ester wurden NMR-spektroskopisch analysiert.

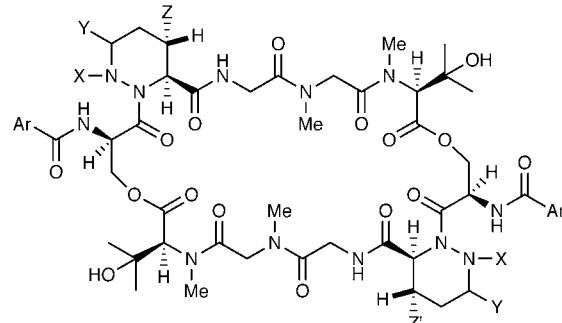
Nach Abtrennung der flüssigen Phase aus dem Reaktionsgemisch kann das Lösungsmittel von der Essigsäure durch Destillation getrennt werden (die Siedepunktdifferenz ist für eine Destillation ausreichend). Der feste gebrauchte Katalysator und die Reagentien wurden vereinigt und mit Wasser gewaschen, wobei eine klare Lösung entstand, die derzeit untersucht wird.

Eingegangen am 24. Januar 2000 [Z 14590]

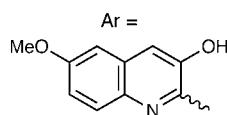
- [1] a) M. G. Axelrod, A. M. Gaffney, R. Pitchai, J. A. Sofranko, *Natural Gas Conversion II* (Hrsg.: H. E. Cury-Hyde, R. F. Howe), Elsevier, Amsterdam, **1994**, S. 93; b) C. Starr, M. F. Searl, S. Alpert, *Science* **1992**, 256, 981.
- [2] a) *Activation and Functionalization of Alkanes* (Hrsg.: C. L. Hill), Wiley, New York, **1989**; b) A. E. Shilov, *Activation of Saturated Hydrocarbons by Transition Metal Complexes*, Reidel, Dordrecht, **1984**; c) G. A. Olah, A. Molnár, *Hydrocarbon Chemistry*, Wiley, New York, **1995**; d) *Natural Gas Conversion V* (Hrsg.: A. Parmaliana, D. Sanfilippo, F. Frusteri, A. Vaccari, F. Arena), Elsevier, Amsterdam, **1998**.
- [3] a) R. G. Bergman, *Science* **1984**, 223, 902; b) K. Tomishige, Y. Himeno, O. Yamazaki, Y. Chen, T. Wakatsuki, K. Fujimoto, *Kinet. Catal.* **1999**, 40, 388; c) K. Tomishige, Y. Chen, K. Fujimoto, *J. Catal.* **1999**, 181, 91; d) A. Bagno, J. Bukala, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4284; e) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987; f) G. V. Nizova, G. Süss-Fink, G. B. Shul'pin, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3603.
- [4] T. Nishiguchi, K. Nakata, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1992**, 1141.
- [5] M. Asadullah, Y. Taniguchi, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, 12, 277.
- [6] a) M. Asadullah, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, 13, 539; b) M. Asadullah, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1999**, 449.
- [7] a) A. Bagno, J. Bukala, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4284; b) H. Hogeweij, J. Lukas, C. F. Roobek, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 920.
- [8] M. Lin, A. Sen, *Nature* **1994**, 368, 613.
- [9] Die Volumenproduktivität dieser Reaktion ist mit $6.03 \times 10^{-7} \text{ mol cm}^{-3} \text{s}^{-1}$ derzeit niedriger als für einen wirtschaftlichen Prozess erforderlich. Versuche, durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und der Apparatur die Volumenproduktivität zu steigern, sind im Gange.

- [10] M. Lin, T. Hogan, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6048.
 [11] a) G. V. Nizova, G. Süss-Fink, S. Stanislas, G. B. Shul'pin, *Chem. Commun.* **1998**, 1885; b) K. Nagahara, I. Ryu, N. Kambe, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7384; c) A. P. E. York, J. B. Claridge, A. J. Brungs, S. C. Tsang, M. L. H. Green, *Chem. Commun.* **1997**, 39; d) J. H. Bitter, K. Seshan, J. A. Lercher, *J. Catal.* **1997**, *171*, 279; e) Y. Lu, J. Xue, Y. Liu, S. Shen, *Chem. Lett.* **1997**, 515; f) U. Olsbye, T. Wurzel, L. Mleczko, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, *36*, 5180; g) M. C. J. Bradford, M. A. Vannice, *J. Catal.* **1998**, *173*, 157.

these der Luzopeptine A–C^[5] und des Chinoxapeptins.^[6, 7] Unsere eigenen Arbeiten auf dem Gebiet der Peptine haben mehrere Leitprinzipien zum Entwurf eines Syntheseplans aufgezeigt^[8] und nun zur Totalsynthese von Luzopeptin E2 **1** geführt.^[9]

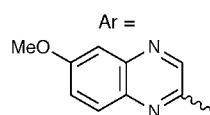


Luzopeptine



- A** X, Y = π-Bindung; Z = Z' = OAc
B X, Y = π-Bindung; Z = OAc, Z' = OH
C X, Y = π-Bindung; Z = Z' = OH
E2 X = Y = Z = Z' = H (1)

Chinoxapeptine



- A** X, Y = π-Bindung
 Z = Z' = ~OOC-CH(Me)-CH(Me)-OOC~

Totalsynthese von Luzopeptin E2**

Marco A. Ciufolini,* Delphine Valognes und Ning Xi

Luzopeptine sind symmetrische, dimere, makrocyclische Depsipeptid-Antibiotika, die 1981 erstmals beschrieben wurden.^[1] Ursprünglich zogen die Verbindungen wegen ihrer Antitumoralaktivität Aufmerksamkeit auf sich, erst die nachfolgende Entdeckung ihres Potentials als in nichtcytotoxischen Dosen wirksame Inhibitoren der In-vitro-HIV-Replikation rief ein erhöhtes Interesse hervor.^[2] Das biomolekulare Ziel der Luzopeptine scheint die Reverse Transkriptase (RT) zu sein. Dieses Enzym kommt nur in Retroviren vor und ist notwendig für deren Replikation. Folglich ist es eines der Hauptziele der antiretroviralnen Therapie. Die Anti-HIV-Aktivität ist noch ausgeprägter in den strukturell verwandten Chinoxapeptinen,^[3] die zusammen mit den Luzopeptinen eine Gruppe von Naturstoffen bilden, die man als Familie der „Peptine“ bezeichnen könnte. Die bekanntesten RT-Inhibitoren sind Nucleosidanaloga (z.B. AZT); nicht so hingegen die Peptine. Dies führt zu mehreren Fragen in Bezug auf den Wirkmechanismus und andere Einzelheiten der Bioaktivität.

Peptine weisen einen im Wesentlichen unveränderlichen makrocyclischen Teil auf, der sich aus zwei ungewöhnlichen Bausteinen, Piperazinsäure (piz)^[4] und N-Methyl-3-hydroxyvalin, zusammensetzt. Diese empfindlichen Untereinheiten erschweren die Planung der Synthese, und tatsächlich blieben die Peptine lange Zeit ein präparativ nicht zureichendes Ziel. Vor kurzem berichteten Boger et al. über die Totalsyn-

Unsere Strategie basiert auf der Hypothese, dass sich der 32-gliedrige Makrocyclus der Peptine durch spontane Cyclo-dimerisierung einer entsprechenden monomeren Vorstufe bildet.^[10] Dies kann sowohl durch eine Makrolactonisierung (gleichzeitige Bildung beider Depsi-Bindungen) als auch durch eine Makrolactamisierung (gleichzeitige Bildung von zwei Peptidbindungen) erreicht werden. Das Experiment gab schließlich Letzterem den Vorzug.

Vorangehenden Arbeiten zufolge war das Pentapeptid **10** unser erstes Zwischenziel. Die Oxazolonspaltung^[11] des aus **2**^[12] erhältlichen geschützten Serin-Piperazinsäure-Dipeptids **4** führte zum Methylester **5**, der in den Crotylester **7** umgewandelt wurde (Schema 1). Wegen der Empfindlichkeit späterer Zwischenprodukte mit einer N-Methyl-3-hydroxyvalin-Einheit gegenüber den üblicherweise bei Methylesterspaltungen erforderlichen basischen Bedingungen^[8c] war es notwendig, dass diese Zwischenprodukte eine unter neutralen Bedingungen spaltbare Estergruppierung wie die Crotylestergruppe enthalten. Naheliegend war zwar auch die Verwendung des Allylestesters, doch ist dieser in unserem speziellen Fall nicht geeignet, da diese Gruppierung in den nachfolgenden Kupplungsschritten abgespalten wird. Die Gründe hierfür bleiben unklar, die Indizien legen aber nahe, dass die Allylgruppe durch eine S_N-Substitution der piz-Carboxylatgruppe abgespalten wird. Eine sterisch anspruchsvollere Gruppe am terminalen olefinischen Kohlenstoffatom behob das Problem.^[13]

Das basenempfindliche Tripeptid **8**^[8c] wurde selektiv am C-Terminus unter neutralen Bedingungen entschützt und die

[*] Prof. Dr. M. A. Ciufolini, D. Valognes

Laboratoire de Synthèse et Méthodologie Organiques
 Université Claude Bernard Lyon 1
 Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon
 43, Bd. du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex (Frankreich)
 Fax: (+33) 4-72-43-29-63
 E-mail: ciufi@cpe.fr

Prof. Dr. M. A. Ciufolini, N. Xi
 Department of Chemistry, MS60
 Rice University
 6100 Main Street, Houston, TX 77005-1892 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den NIH (CA-55268), der NSF (CHE 95-26183), der R. A. Welch Foundation (C-1007), der A. P. Sloan Foundation (Stipendium an M.A.C., 1994–1998), dem MENRT, dem CNRS und der Region Rhône-Alpes gefördert. Wir danken Laurence Rousset und Dr. Denis Bouchu für die Aufnahme der Massenspektren.