

- [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.

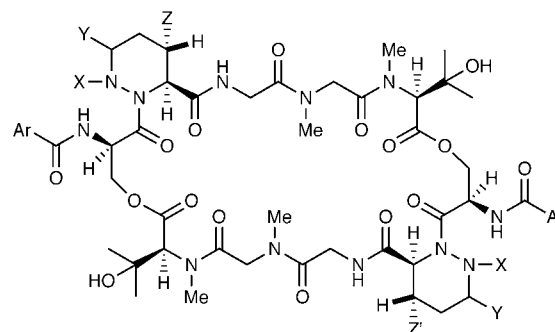
Totalsynthese von Luzopeptin E2**

Marco A. Ciufolini,* Delphine Valognes und Ning Xi

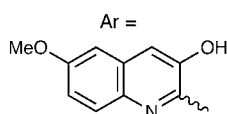
Luzopeptine sind symmetrische, dimere, makrocyclische Depsipeptid-Antibiotika, die 1981 erstmals beschrieben wurden.^[1] Ursprünglich zogen die Verbindungen wegen ihrer Antitumoraktivität Aufmerksamkeit auf sich, erst die nachfolgende Entdeckung ihres Potentials als in nichtcytotoxischen Dosen wirksame 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 antiretroviralen 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 zu erreichendes Ziel. Vor kurzem berichteten Boger et al. über die Totalsyn-

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 Synthesplans aufgezeigt^[8] und nun zur Totalsynthese von Luzopeptin E2 **1** geführt.^[9]

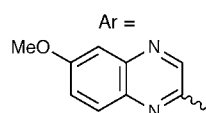


Luzopeptine



- 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' = \sim OOC-CH(CH₃)-CH₂-Me

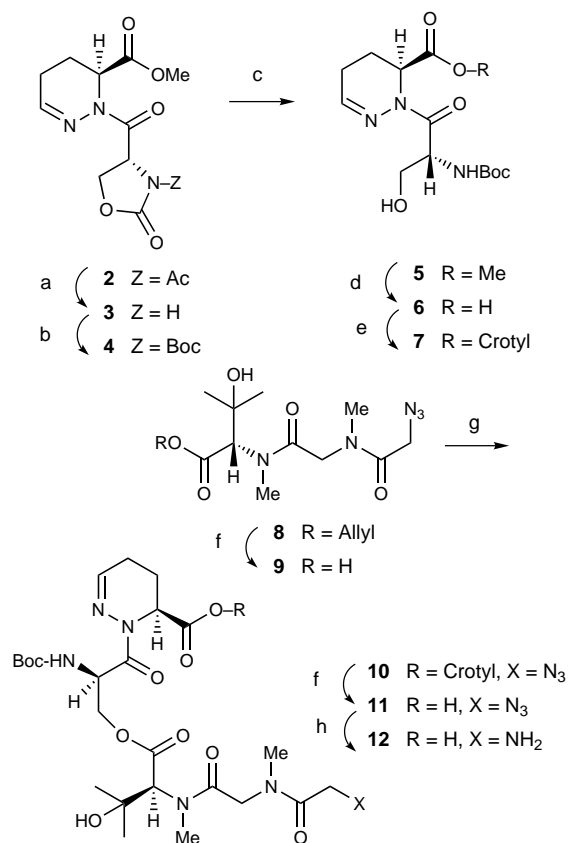
Unsere Strategie basiert auf der Hypothese, dass sich der 32-gliedrige Makrocyclus der Peptine durch spontane Cyclodimerisierung einer entsprechenden monomeren Vorstufe bildet.^[10] Dies kann sowohl durch eine Makrolactonisierung (gleichzeitige Bildung beider Depsi-Bindungen) als auch durch eine Makrolactamisierung (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 Methylester-spaltungen erforderlichen basischen Bedingungen^[8c] war es notwendig, dass diese Zwischenprodukte eine unter neutralen Bedingungen spaltbare Estergruppierung wie die Crotylestergruppe enthalten. Naheliegender war zwar auch die Verwendung des Allylesters, 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.

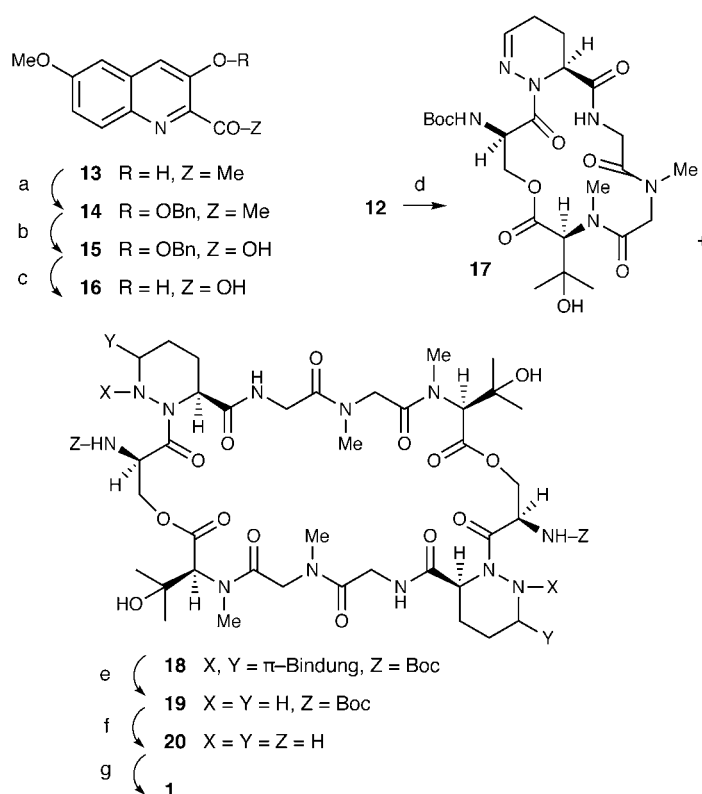


Schema 1. a) N_2H_4 , MeCN, RT, 90%; b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , kat. DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C , dann RT, 100%; c) Cs_2CO_3 , MeOH, RT, 88%; d) LiOH, THF/ H_2O , RT, 90%; e) Crotyl-Br, Et_3N , Me_2CO , RT, 91%; f) $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}]$, Dimedon, THF, RT, Ausbeute an **9** 85%; die Ausbeute an **11** ist enthalten in der Ausbeute an **18** über drei Stufen (Schema 2); g) **7**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C , dann RT, 95%; h) Ph_3P , H_2O , THF, RT, DCC. Abkürzungen: Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; Dimedon = 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

erhaltene Säure **9** mit dem Fragment **7** verestert.^[5–7] Der Amino- und der Carboxy-Terminus des Produkts **10** wurden entschützt und somit **12** – die monomere Hälfte des makrocyclischen Gerüsts von **1** – erhalten.^[14]

Die Chinaldinsäure **16** wurde auf direktem Weg aus dem Chinolin **13**^[15] synthetisiert (Schema 2). Die Umsetzung von **12** mit EDCI und HOAt^[16] lieferte ausgehend von **10** das gewünschte Produkt **18** in 26% chromatographischer Ausbeute über drei Stufen. Daneben wurden das unerwünschte cyclische Monomer **17** (10% Ausbeute) und nicht umgesetztes **12** (10–15%) sowie ein Gemisch aus höhermolekularen Substanzen erhalten. Die mäßige Ausbeute von **18** erscheint allerdings im Licht der Kürze der Sequenz der Makrolactonisierung akzeptabel.

Die Reduktion der ungesättigten Piperazinsäure wurde am besten durch Hydrierung mit PtO_2 erreicht, die keine Auswirkungen auf die potentiell empfindlichen N-N-Bindungen hatte. Die Boc-Gruppen im entstehenden **19** wurden unter Bildung von **20** abgespalten (TFA). Zum Abschluss der Synthese wurden die primären Aminogruppen in **20** mit **16** (EDCI, HOBt) selektiv acyliert. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des erhaltenen, vollständig synthetischen Luzopeptins E2 waren identisch mit denen von natürlichem **1**.^[17]



Schema 2. a) BnBr, K_2CO_3 , Aceton, RT, 82%; b) wässr. NaOCl-Lösung, Dioxan, H_2O , RT, 99%; c) H_2 , kat. Pd/C, EtOAc, 60%; d) EDCI, HOAt, CH_2Cl_2 , 0°C , dann RT, 10% **17**, 26% **18** bezogen auf **10** über drei Stufen; e) H_2 , 50 bar, kat. PtO_2 , EtOAc, RT, 99%; f) TFA, CH_2Cl_2 , RT; g) **16**, EDCI, HOBt, NaHCO_3 , DMF, RT, 50% bezogen auf **19** über zwei Stufen. Abkürzungen: EDCI = 1-Ethyl-3-[3-(Dimethylamino)propyl]carbodiimid; HOAt = 1-Hydroxy-7-aza-1*H*-benzotriazol; HOBt = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol; TFA = Trifluoressigsäure.

Ein Analogon von **1**, welches ein „nichtnatürliches“ Luzopeptin ist, wurde aus **18** durch Entfernen der Boc-Gruppe (mit TFA) und Anknüpfen der Chinaldinoyl-Einheiten an die Aminogruppen der Serinreste erhalten. Die Reduktion dieser Verbindung (NaBH_3CN , TFA) lieferte **1** in mäßiger Ausbeute und bei katalytischer Hydrierung wurden hauptsächlich die Chinolineinheiten reduziert. Somit ist die E-Serie der Luzopeptine wohl am besten dadurch zugänglich, dass der Oxidationsgrad des Makrocyclus bereits vor der Einführung der Chinaldinsäuren eingestellt wird.

Eingegangen am 21. Januar 2000 [Z14579]

- [1] a) M. Konishi, H. Ohkuma, F. Sakai, T. Tsuno, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1241; b) E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1243, zit. Lit.
- [2] a) Y. Inouye, Y. Take, S. Nakamura, *J. Antibiot.* **1987**, 40, 100; b) Y. Take, Y. Inouye, S. Nakamura, H. S. Alladeen, A. Kubo, *J. Antibiot.* **1989**, 44, 107.
- [3] R. B. Lingham, A. H. M. Hsu, J. A. O'Brien, J. M. Sigmund, M. Sanchez, M. M. Gagliardi, B. K. Heimbuch, O. Genilloud, I. Martin, M. T. Diez, C. F. Firsch, D. L. Zink, J. M. Liesch, G. E. Koch, S. E. Gartner, G. M. Garrity, N. N. Tsou, G. M. Salituro, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 253.
- [4] M. A. Ciufolini, N. Xi, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 437.
- [5] D. L. Boger, M. W. Lederboer, M. Kume, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1098.

- [6] D. L. Boger, M. W. Lederboer, M. Kume, Q. Jin, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2424.
- [7] D. L. Boger, M. W. Lederboer, M. Kume, M. Searcey, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11375. Diese herausragende Leistung von Boger et al. folgte auf eine frühere Mitteilung über die Synthese von Sandramycin, einer den Peptinen verwandten Verbindung, welche anstelle der Piperazinsäure und des *N*-Methyl-3-hydroxyvalins Pipicolinsäure bzw. Valin enthält: D. L. Boger, J. H. Chen, K. W. Saionz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1629. Zur Bioaktivität der Peptine und verwandter Verbindungen siehe: D. L. Boger, J. H. Chen, K. W. Saionz, Q. Jin, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 85; D. L. Boger, K. W. Saionz, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 315.
- [8] Siehe Lit. [4, 12] sowie: a) M. A. Ciufolini, N. Xi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1867; b) N. Xi, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6595; c) M. A. Ciufolini, N. Xi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2320; d) M. A. Ciufolini, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4947; e) M. A. Ciufolini, D. Valognes, N. Xi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3693.
- [9] H. M. Urbanus (Bristol-Myers Co.), NL-T 8400237, **1984** [*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 22795q].
- [10] Molekülmechanik-Rechnungen legen nahe, dass die Spannungsenergie des Peptin-Makrocyclus pro monomerer Einheit weniger als die Hälfte der Spannungsenergie beträgt, die jedes monomere Segment in der cyclischen Form aufweist. Wenn der Übergangszustand der acylierenden Cyclisierung entsprechend spät auf der Reaktionskoordinate liegt, sollten die relativen Energien der Produkte die Produktverteilung beeinflussen.
- [11] T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4185.
- [12] N. Xi, L. B. Alemany, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 80.
- [13] a) Übersichtsartikel über Allyl-Schutzgruppen: H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294, zit. Lit. b) Ein β,β -Dimethylallylester war in späteren Stufen ebenso anwendbar, während aber die Crotylgruppe rasch und effizient mit Dimedon/[Pd(PPh₃)₄] entfernt werden konnte, wurde die Dimethylallylgruppe unter diesen Bedingungen nicht abgespalten.
- [14] Die Verbindungen **11** und **12** konnten nur verunreinigt mit Ph₃P=O erhalten werden. Diese Substanzen waren äußerst polar und schwer zu reinigen und konnten daher nicht vollständig charakterisiert werden. Die makrocyclischen Verbindungen konnten demgegenüber leicht chromatographisch gereinigt werden. Offenbar beeinflusst Ph₃P=O die nachfolgenden Kupplungsreaktionen nicht negativ, sondern könnte diese möglicherweise sogar begünstigen: V. A. Efimov, O. G. Chakhmakheva, Y. A. Ovchinnikov, *Nucl. Acids Res.* **1985**, *13*, 3651.
- [15] D. W. Bayne, A. J. Nicol, G. Tennant, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 782.
- [16] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.
- [17] Die Spektren von **1** finden sich in Lit. [9].

Quervernetzte Scandium-haltige Dendrimere: eine neue Klasse heterogener Katalysatoren

Manfred T. Reetz* und Dirk Giebel

Professor Dr. José Barluenga zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Interesse an metallhaltigen Dendrimern als Katalysatoren^[1] nimmt unter anderem deshalb zu, weil sie prinzipiell die Vorteile der homogenen und heterogenen Katalyse in einem System vereinen.^[1c] Allerdings wird die Rückgewinnung sowie die Wiederverwertung von solchen Katalysatoren nicht immer belegt, was dann die Frage nach dem Sinn des präparativen Aufwandes bei der Herstellung aufwirft.^[1d] Wir berichten über Scandium-haltige Dendrimere, die als Lewis-Säuren nützliche katalytische Eigenschaften aufweisen und zugleich leicht zurückgewonnen sowie ohne nennenswerten Aktivitätsverlust wieder eingesetzt werden können. Im Unterschied zu den bisher beschriebenen löslichen dendritischen Katalysatoren handelt es sich bei unseren Materialien um heterogene Katalysatoren, deren Unlöslichkeit durch eine Sc-vermittelte Quervernetzung zwischen den dendritischen Einheiten erreicht wird.^[2–4] Die Anwendung in der Katalyse beruht auf vorangegangenen Berichten von Kobayashi, wonach Scandium-Salze mit elektronenziehenden Liganden wie in Sc(OTf)₃ (Tf = Triflat = F₃CSO₂), ScCl₃, Sc(NTf₂)₃, Sc(PF₆)₃ oder Polyallylscandiumtriflylamidtriflat (PA-Sc-TAD) wirksame Katalysatoren bei Mukaiyama-Aldoladditionen an Aldehyde und Aldimine, Diels-Alder- und Michael-Reaktionen sowie Friedel-Crafts-Acylierungen sind.^[5]

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Dendrimer DAB-dendr-(NH₂)₃₂ **1**^[6] mit 32 endständigen primären Aminogruppen wurde zunächst eine Sulfonylierung mit Tf₂O/Et₃N durchgeführt. Die Reaktion führte zu einem in gängigen Solventien wenig löslichen Feststoff **2**. Im IR-Spektrum ist die für primäre Aminogruppen typische Bande bei 3359 cm⁻¹ nicht mehr vorhanden, während die für (R)HNSO₂CF₃-Funktionen charakteristische Absorption bei 3489 cm⁻¹ klar zu erkennen ist. Somit kann angenommen werden, dass die meisten äußeren Aminogruppen sulfonyliert worden sind. An diese funktionellen Gruppen sollte nun das katalytisch aktive Scandium unter gleichzeitiger Quervernetzung der dendritischen Einheiten **2** gebunden werden. Dazu wurde die Suspension von **2** in THF mit unterschiedlichen Mengen des Quervernetzers Sc(OTf)₃ in Gegenwart von KH als Base behandelt. Als typisches Ergebnis sei die Entstehung eines völlig unlöslichen Feststoffs **3** angeführt, der laut Elementaranalyse ein Sc/N-Verhältnis von 0.2 entsprechend einer Sc-Beladung von etwa 40 % aufweist (siehe *Experimentelles*). Obwohl ein Großteil der äußeren Aminogruppen als N(Tf)[Sc(OTf)₂]-Einheiten vorliegen dürfte, dienen einige als Quervernetzungsstellen mit zwei (oder gar drei) Sulfonamidliganden an den Scandiumzentren (siehe Formel **3**). Das Röntgenpulver-Diagramm weist auf einen absolut amorphen Feststoff hin. Die An-

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. D. Giebel
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2985
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de