

Über Aminosäuren und Peptide, VII¹⁾

Syntheseveruche in der Reihe der 3,6-Epidithio-2,5-dioxopiperazin-Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin und Verticillin, VII¹⁾

Über die Einführung von Sauerstofffunktionen in Prolyl-prolinanhydrid mit Bleitetraacetat: Ein neuer Weg zum Epidisulfid des Prolyl-prolinanhydrids

Elisabeth Öhler, Frieda Tataruch und Ulrich Schmidt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, A-1090 Wien 9, Währinger Straße 38

Eingegangen am 18. September 1972

L-Prolyl-L-prolinanhydrid (**1a**) wird mit Bleitetraacetat zum 3,6-Diacetoxy-L-prolyl-D-prolinanhydrid (**2b**) oxidiert. **2b** bildet mit Äthylmercaptan *cis*-3,6-Bis(äthylmercapto)prolyl-prolinanhydrid (**3a**) und mit Thioessigsäure *trans*-3,6-Bis(acetylmercapto)prolyl-prolinanhydrid (**4b**). Durch Solvolyse mit verdünnter wäßriger Säure erhält man *cis*-3,6-Dihydroxyprolyl-prolinanhydrid (**5a**). Durch die Reaktionsfolge **1a** → **2b** → **5a** ist ein neuer Weg zum Epidithioprolyl-prolinanhydrid **6** gegeben.

On Amino Acids and Peptides, VII¹⁾

Studies in the Synthesis of the Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin, and Verticillin, VII¹⁾

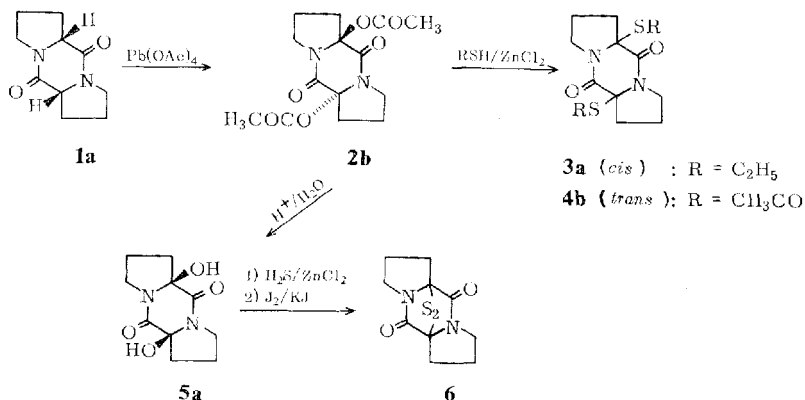
On the Introduction of Oxygen Functions in Prolyl-proline Anhydride with Lead Tetraacetate: A New Way to Epidithioprolyl-proline Anhydride

Oxidation of L-prolyl-L-proline anhydride (**1a**) with lead tetraacetate affords 3,6-diacetoxy-L-prolyl-D-proline anhydride (**2b**). Reaction of **2b** with ethanethiole yields *cis*-3,6-bis(ethylthio)prolyl-proline anhydride (**3a**), with thioacetic acid *trans*-3,6-bis(acetylthio)prolyl-proline anhydride (**4b**) is formed. Solvolysis with diluted aqueous acid leads to *cis*-3,6-dihydroxyprolyl-proline anhydride (**5a**). By means of the reactions **1a** → **2b** → **5a** a new way to epidithioprolyl-proline anhydride **6** was found.

Die charakteristische Struktureinheit der antiviralen bzw. cancerostatischen Antibiotika Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin und Verticillin besteht aus einem cyclischen Dipeptid mit einer Disulfidbrücke. Die *cis*-Einführung der beiden Schwefelfunktionen in ein vorgebildetes Cyclodipeptid durch nucleophile und elektrophile Reaktionen ist in den vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe beschrieben worden¹⁾. Da bei komplexeren Dioxopiperazinen die Substitution von Wasserstoff durch Halogen an den tertiären Kohlenstoffatomen nicht möglich ist,

¹⁾ VI. Mitteil.: E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 165 (1973).

war bisher jede Schwefeinführung von der primären Metallierung²⁾ abhängig. Im Hinblick auf den Aufbau der Naturstoffe dieser Gruppe haben wir nach weiteren — unter milden Bedingungen ablaufenden — Substitutionsreaktionen am *cis*-Prolyl-prolinanhydrid (**1a**) zur Einführung von Schwefelfunktionen gesucht.



Als geeignet erwies sich die Reaktion von **1a** mit Bleitetraacetat, die schon bei $50-70^\circ$ in benzolischer Lösung eine in 3- und 6-Stellung acetoxylierte Verbindung lieferte. Im NMR-Spektrum dieses Diacetats (**2b**) beobachtete man ein scharfes Signal für die CH_3CO -Protonen ($\tau = 7.99$ ppm), woraus auf das Vorliegen eines einzigen Isomeren geschlossen werden kann. Aus der außerordentlichen Ähnlichkeit des übrigen Aufspaltungsbildes mit dem im Kernresonanzspektrum von *trans*-3,6-Bis(acetylmercapto)prolyl-prolinanhydrid (**4b**)¹⁾ folgt für **2b** die *trans*-Konfiguration. Darüber hinaus läßt sich auch das schwer lösliche Dihydroxyprolyl-prolinanhydrid, dem mit großer Wahrscheinlichkeit *trans*-Konfiguration zukommt¹⁾, mit Acetanhydrid in **2b** umwandeln.

Die Acetoxygruppen von **2b** lassen sich in Gegenwart saurer Katalysatoren durch Nucleophile austauschen. Dabei erhält man die gleichen thermodynamisch stabilen Stereoisomeren wie aus *cis*- und *trans*-Dihydroxyprolyl-prolinanhydrid¹⁾. Mit Äthylmercaptan entsteht die *cis*-Verbindung **3a** und mit Thioessigsäure vorwiegend das *trans*-Dithioacetat **4b**. — Die Umwandlung³⁾ der *trans*-Diacetoxyverbindung in das *cis*-Dimercaptan gelingt über die *cis*-Dihydroxyverbindung **5a**, welche man aus **2b** durch Solvolysereaktion in kalter, sehr verdünnter, wäßriger Säure erhält. Die fast quantitativ verlaufende Umwandlung der racemischen *cis*-Dihydroxyverbindung in das Dimercaptan und das racemische Epidisulfid **6** wurde schon beschrieben¹⁾. Die Reaktionsreihe **1a** \rightarrow **2b** \rightarrow **5a** \rightarrow **6** stellt eine weitere Reaktionsfolge zum Aufbau von Epidithioprolyl-prolinanhydrid dar.

²⁾ H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 625 (1972); E. Öhler, H. Poisel, F. Tataruch und U. Schmidt, ebenda **105**, 635 (1972).

³⁾ Eine direkte Umwandlung von **2b** in das *cis*-Dimercaptan mit Schwefelwasserstoff gelang uns nicht, da unter Katalyse mit ZnCl_2 , BF_3 oder Trifluoressigsäure stets Reaktionsprodukte auftraten, in denen als Hauptkomponente das durch β -Eliminierung gebildete 2,3-Dehydroprolyl-2,3-dehydroprolinanhydrid überwog. (Letzteres isolierten wir aus **2b** durch Reaktion mit Trifluoressigsäure schon unter sehr milden Bedingungen in guter Ausbeute.)

Experimenteller Teil

3,6-Diacetoxyproyl-prolinanhydrid (2b)

a) Aus *L*-Prolyl-*L*-prolinanhydrid (**1a**): 1.94 g (10 mmol) **1a** in 50 ml absol. Benzol werden mit 8.90 g (20 mmol) trockenem Bleitetraacetat unter kräftigem Rühren 5 h auf 55° und dann noch solange auf 70° erhitzt, bis eine entnommene Probe mit Wasser keine PbO₂-Fällung mehr ergibt (ca. 40 min). Nach dem Erkalten wird der Pb(OAc)₂-Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Benzol gewaschen. Die benzolischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rückstand gewinnt man durch Verreiben mit wenig Äther 1.0 g (32.2%) **2b** in farblosen Kristallen, die sich ab 150° zersetzen.

C₁₄H₁₈N₂O₆ (310.3) Ber. C 54.19 H 5.85 N 9.03

Gef. C 54.35 H 5.78 N 9.00 Mol.-Masse (osmometr. in CHCl₃) 296

NMR (CDCl₃): τ 5.79—6.86 (m, 4H); 7.45—8.09 (m, 8H); 7.99 (s, 6H).

b) Aus *trans*-3,6-Dihydroxyproyl-prolinanhydrid¹⁾: 115 mg (0.5 mmol) *trans*-3,6-Dihydroxyproyl-prolinanhydrid in 3 ml absol. Pyridin werden mit 1 ml Acetanhydrid 60 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird i. Vak. der Ölpumpe eingengt und der Rückstand durch Verreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Ausb. 120 mg (77.5%).

cis-3,6-Bis(äthylmercapto)prolyl-prolinanhydrid (**3a**): 930 mg (3 mmol) **2b**, 20 ml Äthylmercaptan und 2 Spatelspitzen wasserfreies ZnCl₂ werden bei Raumtemp. gerührt. Nach 2 h wird das Mercaptan i. Vak. abgezogen und der Rückstand in CH₂Cl₂/Wasser aufgenommen. Die organ. Lösung wird nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Durch Verreiben mit Äther/Petroläther erhält man 800 mg (84.8%) **3a** in farblosen Kristallen vom Rohschmp. 97—100° (Misch-Schmp. mit einer Vergleichssubstanz¹⁾ ohne Depression).

trans-3,6-Bis(acetylmercapto)prolyl-prolinanhydrid (**4b**) aus *trans*-3,6-Diacetoxyproyl-prolinanhydrid (**2b**): 620 mg (2 mmol) **2b**, 5 ml Thioessigsäure und eine Spatelspitze wasserfreies ZnCl₂ werden bei Raumtemp. gerührt. Nach 1 h wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser und gesättigter wäßr. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Aus der organ. Phase kristallisieren nach Abdampfen des Lösungsmittels und Verreiben mit Äther/Essigester 250 mg (36.6%) **4b**. Aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 162—163° (Misch-Schmp. mit einer Vergleichssubstanz¹⁾ ohne Depression).

cis-3,6-Dihydroxyproyl-prolinanhydrid (**5a**) aus *trans*-3,6-Diacetoxyproyl-prolinanhydrid (**2b**): Eine Suspension von 1.55 g (5 mmol) **2b** in 25 ml Wasser und 750 mg konz. Schwefelsäure wird bei Raumtemp. bis zur völligen Lösung des Acetats gerührt (ca. 40 min). Nach vorsichtiger Neutralisation mit wäßr. NaOH-Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit etwa 100 ml Chloroform digeriert und über Na₂SO₄ getrocknet. Aus der Chloroformlösung isoliert man nach dem Eindampfen i. Vak. durch Verreiben mit Essigester 725 mg (64.6%) **5a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 170° (Misch-Schmp. mit einer Vergleichssubstanz¹⁾ ohne Depression).

2,3-Dehydroprolyl-2,3-dehydroprolinanhydrid aus 3,6-Diacetoxyproyl-prolinanhydrid (**2b**): 930 mg (3 mmol) **2b** und 10 ml Trifluoressigsäure werden 4 h bei 40°, dann 12 h bei Raumtemp. gerührt. Danach entfernt man die Säure i. Vak., nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser und gesättigter wäßr. NaHCO₃-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und engt i. Vak. ein. Aus dem Rückstand isoliert man 400 mg (70%) Diolefin durch Verreiben mit Essigester, Schmp. 187° (Zers.). Das NMR-Spektrum ist identisch mit dem einer Vergleichssubstanz¹⁾.