Liebigs Ann. Chem. 1986, 21-31

## Synthese von Virginiamycin $S_1$ und Virginiamycin $S_4$

Horst Kessler\*, Manfred Kühn<sup>+)</sup> und Thomas Löschner

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt (Main), Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt (Main) 50

Eingegangen am 22. Mai 1985

Zwei Synthesen von Virginiamycin  $S_1$  (1a) und eine Synthese von Virginiamycin  $S_4$  (1b) werden beschrieben. In der ersten Synthese von 1a wird das cyclische Hexapeptid 9 zuerst hergestellt und anschließend die exocyclische 3-Hydroxypicolinsäure an der freien Aminogruppe des Threonins ankondensiert. In der zweiten und dritten Synthese wird die ungeschützte 3-Hydroxypicolinsäure in die lineare Peptidsequenz mit eingebaut (13, 17) und nach Cyclisierung zwischen Prolin und *N*-Methylphenylalanin direkt Virginiamycin  $S_1$  (1a) bzw. Virginiamycin  $S_4$  (1b) erhalten.

## Synthesis of Virginiamycin S1 and Virginiamycin S4

Two syntheses of virginiamycin  $S_1$  (1a) and one synthesis of virginiamycin  $S_4$  (1b) are described. The first synthesis of 1a proceeds from the cyclic hexapeptide 9 which subsequently is coupled with the exocyclic 3-hydroxypicolinic acid at the deprotected amino group of threonine. In the second and third synthesis the exocyclic unprotected 3-hydroxypicolinic acid is part of the linear hexapeptide sequence (13, 17). After cyclisation between proline and N-methylphenylalanine virginiamycin  $S_1$  (1a) and virginiamycin  $S_4$  (1b) are obtained directly.

Mit der Synthese des Benzylethers von Virginiamycin  $S_1^{(1)}$  konnte bisher das den B-Streptograminen ähnlichste Peptidlacton synthetisiert werden. Da aber die freie 3-Hydroxypicolinsäure für die Komplexierungs- und damit Wirkungseigenschaften der Streptogramine essentiell erscheint, ist die Synthese des natürlichen Moleküls das angestrebte Endziel.

Die vorliegende Arbeit beschreibt nun zwei Synthesekonzepte, mit deren Hilfe die Totalsynthese der verschiedenen Streptogramin-B-Antibiotika möglich ist. Ihre Anwendbarkeit wird durch die beschriebenen Synthesen von Virginiamycin  $S_1$  (1a) und Virginiamycin  $S_4$  (1b) demonstriert (Schema 1 und 2).

Die Bildung des O-benzylierten Endprodukts<sup>1)</sup> läßt sich dabei auf zwei verschiedenen Wegen umgehen. Die erste Möglichkeit läge in der Synthese des cyclischen Hexapeptides ohne die 3-Hydroxypicolinsäure. Diese würde dann erst im letzten Syntheseschritt ungeschützt an das fertige Cyclopeptid ankondensiert. Die zweite Möglichkeit läge in der Verwendung entsprechender 3-Hydroxypicolinsäurederivate von linearen Hexapeptiden, deren Cyclisierung als letzter Syntheseschritt

<sup>&</sup>lt;sup>+)</sup> Jetzige Adresse: Hoechst AG, Frankfurt (Main) – Höchst.

<sup>©</sup> VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986 0170-2041/86/0101-0021 \$ 02.50/0



Virginiamycin S<sub>1</sub>:  $R = C_2H_5$ ; Xxx = Abu Virginiamycin S<sub>4</sub>:  $R = CH_3$ ; Xxx = Ala

direkt zu Virginiamycin  $S_1$  oder Virginiamycin  $S_4$  führen würde, wobei allerdings die Gefahr von zusätzlichen Nebenreaktionen in Kauf genommen werden muß. Eine Änderung des vorangegangenen Syntheseschemas<sup>1)</sup> mit dem Ziel, die 3-Hydroxypicolinsäure im letzten Schritt der Synthese ungeschützt anzukondensieren, fordert für den N-terminalen Schutz von Thr eine permanente Schutzgruppe. Dem würde die Fmoc-Schutzgruppe<sup>2)</sup> entsprechen, da sie unter den sauren Abspaltungsbedingungen der *tert*-Butylester- und Boc-Abspaltung stabil ist. Als N-terminale Schutzgruppe des Phenylglycins bietet sich dann die Ddz-Gruppe<sup>3)</sup> an, mit Einschränkungen auch die Z-Gruppe, da *Atherton*<sup>4)</sup> nur eine begrenzte Stabilität der Fmoc-Schutzgruppe gegen katalytische Hydrierung festgestellt hat.



X = Ddz-3 oder Z-4

Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe des Phenylglycins und Peptidkupplung mit dem Dipeptid Boc-MePhe-4Kps-OH führen zum linearen Hexapeptid 7. Abspaltung der C- und N-terminalen Schutzgruppen vom *tert*-Butyltyp und an-

schließende Cyclisierung liefern das Fmoc-geschützte Cyclopeptid 9. Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe und Ankondensation der 3-Hydroxypicolinsäure vervollständigen das Syntheseschema.

Die Darstellung des Tripeptids Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> (2) erwies sich in der Durchführung aufwendiger als erwartet. Die Peptidkupplung führte zu einem stark verunreinigten Tripeptid, das erst nach säulenchromatographischer Reinigung in 85% Ausbeute analysenrein erhalten werden konnte. Anschließende Veresterung zum Depsipeptid ergab das Tetrapeptid Fmoc-Thr(Ddz-Phg-)-D-Abu-Pro-OBut (3) in 97% Ausbeute. Allerdings führte auch hier, wie in der vorangegangenen Publikation, die Abspaltung der Ddz-Gruppe zu Nebenreaktionen. Verwendung der Z-Schutzgruppe als N-terminaler Schutz des Phenylglycins lieferte das entsprechende Tetrapeptid 4 in knapp 74% Ausbeute. Anschließende Abspaltung der Z-Gruppe durch Ammoniumformat über Pd/C (10proz.)<sup>5)</sup> ergab das entschützte Acetatsalz 6 in guter Ausbeute (85%) und Qualität. Bei darauffolgender Kondensation zum Hexapeptid 7 erbrachte die Verwendung des TFA-Salzes 5 der Ddz-Abspaltung die gewünschte Verbindung 7 in 67% Ausbeute, während mit dem Acetatsalz der Z-Gruppenabspaltung die Ausbeute an Hexapeptid nur bei 51% lag, so daß auf eine weitere Verwendung der Z-Gruppe als N-terminale Schutzgruppe des Phenylglycins verzichtet wurde. Abspaltung der beiden tert-Butylschutzgruppen mit HCl in Dioxan führte -- ähnlich wie in der vorangegangenen Publikation beschrieben – zu Nebenreaktionen und damit zu einer teilweisen Zerstörung des Hexapeptids. Verwendung von TFA zur Abspaltung ergab keine Verbesserung des Ergebnisses, während die Senkung der Reaktionstemperatur von Raumtemp, auf  $+4^{\circ}$ C zur Herabsetzung der Nebenreaktionen führte. Die nun folgende Cyclisierung mit EDCI/DMAP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> brachte das erwünschte Cyclopeptid 9 in nur knapp 8% Ausbeute als noch stark verunreinigtes Rohprodukt.

Die Entfernung der Fmoc-Gruppe mit  $Et_2NH$  in  $CH_2Cl_2$  verlief glatt und problemlos. Abschließende Ankondensation der 3-Hydroxypicolinsäure mit EDCI/ HOBt in  $CH_2Cl_2$  führte nach säulenchromatographischer Reinigung über Sephadex LH-20 in 73% Ausbeute zu einem Substanzgemisch, das laut NMR-Spektrum rund 25% Virginiamycin S<sub>1</sub> enthielt. Nach Auftrennung des Substanzgemisches durch HPLC und anschließendes Umkristallisieren aus MeOH konnte reines Virginiamycin S<sub>1</sub> in einer Ausbeute von 22% isoliert werden.

Die zweite Synthesemöglichkeit unter Umgehung des Benzylethers liegt in der Verwendung ungeschützter 3-Hydroxypicolinsäurederivate von linearen Hexapeptiden, deren Cyclisierung als abschließende Reaktion direkt zu Virginiamycin  $S_1$  oder  $S_4$  führen würde. Da der Schutz der Hydroxygruppe jedoch für die Veresterung zum Depsipeptid unabdingbar ist, ist der direkte Einbau der ungeschützten 3-Hydroxypicolinsäure nicht möglich. Aus der Forderung, daß während der Veresterung die 3-Hydroxypicolinsäure geschützt sein muß, ergibt sich der Zeitpunkt der Abspaltung des Benzylethers im Syntheseplan (Schema 2) zwangsläufig. Aus der dadurch festgelegten Abspaltungsbedingung, der katalytischen Hydrierung, resultiert ebenfalls zwingend die Z-Schutzgruppe als N-terminale Schutzgruppe des Phenylglycins.

Kondensation mit dem Dipeptid Boc-MePhe-4Kps-OH zum Hexapeptid 13 bzw. 17, Abspaltung der C- und N-terminalen Schutzgruppen und abschließende Cyclisierung vervollständigen den Syntheseplan.



Die Darstellung der Tripeptide Pic(3-OBzl)-Thr-D-Xxx-Pro-OBu<sup>1</sup> (Xxx = Abu, Ala) erfolgte in der in Lit.<sup>1)</sup> beschriebenen Art und Weise. Anschließende Veresterung der Tripeptide mit Z-Phg-OH ergab mit dem Kondensationssystem PPA/ DMAP die beiden Depsipeptide 11 (Xxx = Abu) und 15 (Xxx = Ala) zu jeweils 67%. Versuche, die Ausbeute durch Verwendung anderer Veresterungsreagenzien zu steigern, führten nicht zum Erfolg. Bei Verwendung von  $(Me_2N)_3P/C_2Cl_2/$ DMAP lag die Ausbeute an Depsipeptid 11 bei nur 48% und mit EDCI/DMAP wurden nur 41% Depsipeptid mit jeweils etwas geringeren Drehwerten erhalten.

Experimente, Z-Gruppe und Benzylether mit Ammoniumformat über Pd/C  $(10 \text{ proz.})^{5)}$  abzuspalten, führten zur Zerstörung der Substanz. Erst unter den Bedingungen der normalen katalytischen Hydrierung verlief die Abspaltung problemlos. Die anschließende Kondensation mit EDCI/DMAP zu den Hexapeptiden 13 (Xxx = Abu) und 17 (Xxx = Ala) gelang mit 52 bzw. 45%. Eine Zunahme der Nebenreaktionen durch die freie Hydroxygruppe konnte dabei nicht beobachtet werden. Die nun folgende Abspaltung der *tert*-Butylgruppen mit HCl in Dioxan verlief besser als in den vorangegangenen Synthesen, da die entschützten Hexapeptide 14 und 18 aus der Reaktionslösung ausfielen. Die abschließende Cyclisierung der linearen Hexapeptide mit EDCI/DMAP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab nach säulen-chromatographischer Reinigung über Sephadex LH-20, Auftrennung des Isomerengemisches durch HPLC und anschließendes Umkristallisieren aus MeOH 14% analysenreines Virginiamycin S<sub>1</sub> oder 5% Virginiamycin S<sub>4</sub>. Die erhaltenen Produkte wurden durch Vergleich mit natürlichem Virginiamycin S<sub>1</sub> und S<sub>4</sub> (siehe Experimenteller Teil sowie Abb. 1) identifiziert.

Das zweite Synthesekonzept nach dem Prinzip des minimalen Schutzes ist dem vorangegangenen Syntheseschema deutlich überlegen. Es sollte zudem den Zugang zu allen anderen Streptograminen möglich machen, da sich diese in synthetisch gravierender Weise nur durch Variationen bei der 4-Ketopipecolinsäure und dem *N*-Methylphenylalanin von Virginiamycin S<sub>1</sub> unterscheiden (siehe vorangegangene Publikation, Tab. 1). Da diese beiden Aminosäuren bei der Synthese des Virginiamycins S<sub>1</sub> oder S<sub>4</sub> in Form des Dipeptides Boc-MePhe-4Kps-OH als letzte



Virginiamycin  $S_4$  [b)] in CDCl<sub>3</sub>

Aminosäuren eingeführt werden, ergibt sich neben einer großen Variationsbreite des Synthesekonzeptes auch ein geringer Substanzbedarf für das Dipeptid.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Hoechst AG und der Degussa AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

## **Experimenteller** Teil

Zur Erklärung der Abkürzungen, Darstellung der Aminosäure-Derivate und Beschreibung der allgemeinen Arbeitsvorschriften siehe voranstehende Publikation<sup>1)</sup>.

*Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-OBu'* (2): 6.83 g (20 mmol) Fmoc-Thr-OH und 8.57 g (20 mmol) H-D-Abu-Pro-OBu' · TosOH werden nach Arbeitsvorschrift II <sup>11</sup> mit EDCI/HOBt gekuppelt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit MeOH als Laufmittel gereinigt; Ausb. 9.94 g Schaum (86%),  $[\alpha]_D^{20} = -39.5$  (c = 1 in MeOH),  $R_F$  (A) = 0.84, (B) = 0.72, (C) = 0.59. – IR (KBr): 3350 (br., OH und NH, Valenz), 1720 (br., CO, Ester und Urethan), 1630 (Amid I), 1510 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butyl-gruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 8.23$  und 7.98 (2d, 1H, NH, Abu), 7.9 – 7.27 (m, 8H, Aromatenprotonen, Fmoc), 7.05 (2d, 1H, NH, Thr), 4.78 (m, 1.4H, C<sub> $\alpha$ </sub>H, Pro und OH, Thr), 4.55 (m, 0.6H, C<sub> $\alpha$ </sub>H, Pro), 4.32 – 4.18 (m, 3H, CH-CH<sub>2</sub>, Fmoc), 4.15 – 3.85 (m, 3H, C<sub> $\alpha$ </sub>H, Abu und C<sub> $\alpha$ </sub>H, C<sub> $\beta$ </sub>H, Thr), 3.74 – 3.30 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, Pro), 2.20 – 1.25 (m, 6H, C<sub> $\beta$ </sub>H<sub>2</sub>, C<sub> $\gamma$ </sub>H<sub>2</sub>, Pro und C<sub> $\beta$ </sub>H<sub>2</sub>, Abu), 1.43 und 1.33 (2s, 9H, *tert*-Butylgruppe), 1.05 (2d, 3H, C<sub> $\gamma$ </sub>H<sub>3</sub>, Thr), 0.82 (2t, 3H, C<sub> $\gamma$ </sub>H<sub>3</sub>, Abu).

C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (579.7) Ber. C 66.30 H 7.13 N 7.25 Gef. C 66.40 H 7.01 N 7.29

*Fmoc-Thr* (*Ddz-Phg-*)-*D-Abu-Pro-OBu'* (3): 8.32 g (15 mmol) Ddz-Phg-OH · DCHA und 5.83 g (10 mmol) Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-OBu' werden nach Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) durch PPA/DMAP miteinander verestert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit MeOH als Laufmittel gereinigt; Ausb. 9.10 g Schaum (97%),  $[\alpha]_D^{20} =$ +4.5 (*c* = 1 in MeOH), *R*<sub>F</sub> (A) = 0.93, (B) = 0.75, (C) = 0.84. – IR (KBr): 3400 und 3300 (br., NH, Valenz), 1725 (CO, Ester und Urethan), 1635 (Amid I), 1505 (Amid II), 1635 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.54–8.11 (m, 2H, NH, Abu und NH, Phg), 7.95–7.22 (m, 14H, 8 Aromatenprotonen, Fmoc und Phenyl und NH, Thr), 6.55–6.19 (m, 3H, Aromatenprotonen, Ddz), 5.33–5.08 (m, 2H, C<sub>α</sub>H, Phg und C<sub>β</sub>H, Thr), 4.86–3.89 (m, 6H, C<sub>α</sub>H, Pro und C<sub>α</sub>H, Abu und CH-CH<sub>2</sub>, Fmoc und C<sub>α</sub>H, Thr), 3.79–3.32 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, Pro und 2 OCH<sub>3</sub>, Ddz), 2.22–0.44 (m, 27H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>γ</sub>H<sub>2</sub>, Pro und 2 CH<sub>3</sub>, Ddz und C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>, Abu und *tert*-Butylgruppe und C<sub>γ</sub>H<sub>3</sub>, Thr und C<sub>γ</sub>H<sub>3</sub>, Abu).

C52H62N4O12 (935.1) Ber. C 66.79 H 6.68 N 5.99 Gef. C 66.52 H 6.44 N 6.16

*Fmoc-Thr*(*Z*-*Phg*-)-*D*-*Abu-Pro-OBu*<sup>*i*</sup> (4): 4.28 g (15 mmol) Z-Phg-OH und 5.83 g (10 mmol) Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-OBu<sup>*i*</sup> werden nach Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) durch PPA/DMAP miteinander verestert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit MeOH als Laufmittel gereinigt; Ausb. 6.25 g amorphes Pulver (74%),  $[\alpha]_{D}^{20} = +6.8$  (c = 1 in MeOH),  $R_{\rm F}$  (A) = 0.92, (B) = 0.86, (CV) = 0.78. - IR (KBr): 3300 (br., NH, Valenz), 1720 (br., CO, Ester), 1680 (CO, Urethan), 1630 (Amid I), 1500 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). - <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 8.51-8.26$  (m, 2H, NH, Phg und NH, Abu), 7.94-7.19 (m, 19H, 8 Aromatenprotonen, Fmoc und 2 Phenyl und NH, Thr), 5.36-5.14 (m, 2H, C<sub>a</sub>H, Phg und C<sub>b</sub>H, Thr), 5.09-4.99 (m, 2H, Bzl-CH<sub>2</sub>), 4.86-3.94 (m, 6H, C<sub>a</sub>H, Pro und C<sub>a</sub>H, Abu und CH-CH<sub>2</sub>. Fmoc und C<sub>b</sub>H, Thr), 3.80-3.28 (m, 2H, C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>, Pro), 2.22-0.76 (m, 18H, C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>Y</sub>H<sub>2</sub>, Pro und C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>, Abu und *tert*-Butylgruppe und C<sub>Y</sub>H<sub>3</sub>, Thr), 0.71-0.46 (m, 3H, C<sub>Y</sub>H<sub>3</sub>, Abu).

C48H54N4O10 (847.0) Ber. C 68.07 H 6.43 N 6.61 Gef. C 67.84 H 6.38 N 6.64

*Fmoc-Thr* (H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> · TFA (5): 3.74 g (4 mmol) Fmoc-Thr(Ddz-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> werden analog Verbindung **28** mit 40 mmol 5proz. Trifluoressigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> behandelt. Der erhaltene gelbe Schaum wird aus Et<sub>2</sub>O/PE amorph ausgefällt; Ausb. 3.16 g amorphes Pulver (96%),  $R_F$  (A) = 0.78, (B) = 0.65, (C) = 0.07; drei schwache Verunreinigungen: Laufmittel C,  $R_F$  = 0.24, 0.29 und 0.62. – IR (KBr): 3400 und 3280 (br., NH, Valenz), 1725 (br., CO, Ester), 1670 (CO, Urethan), 1625 (Amid I), 1515 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale der Ddz-Schutzgruppe fehlen.

Fmoc-Thr(H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu' · AcOH (6): 3.39 g (4 mmol) Fmoc-Thr(Z-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> und 400 mg Pd/C-Katalysator (10proz.) werden in 20 ml 10proz. AcOH in absol. MeOH gelöst oder suspendiert, mit 1.26 g (20 mmol) Ammoniumformat versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltration des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen 200 ml Essigester und 25 ml gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknung im Ölpumpenvak. verbleiben 3.16 g farbloser Schaum, die in Petrolether zum amorphen Pulver verrieben, abfiltriert und getrocknet werden; Ausb. 2.64 g amorphes Pulver (85%),  $\lceil \alpha \rceil_{12}^{20} = -5.1$  (c = 1 in MeOH),  $R_{\rm F}$  (A) = 0.85, (B) = 0.61, (C) = 0.38. - IR (KBr): 3360 und 3260 (br., NH, Valenz), 1725 (br., CO, Ester), 1670 (CO, Urethan), 1625 (Amid I), 1515 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 8.59$ und 8.41 (2d, 1H, NH, Abu), 7.96-7.26 (m, 17H, 8 Aromatenprotonen, Fmoc und NH, Thr und  $NH_3^{\oplus}$ , Phg und Phenyl), 5.37 – 5.09 (m, 2H, C<sub>a</sub>H, Phg und C<sub>6</sub>H, Thr), 4.87 – 3.86 (m, 6H,  $C_{\alpha}H$ , Pro und  $C_{\alpha}H$ , Abu und CH-CH<sub>2</sub>, Fmoc und  $C_{\alpha}H$ , Thr), 3.82-3.28 (m, 2H,  $C_{\delta}H_2$ , Pro), 2.25–0.42 (m, 24H,  $C_{\beta}H_2$ ,  $C_{\gamma}H_2$ , Pro und CH<sub>3</sub>, AcOH und  $C_{\beta}H_2$ , Abu und tert-Butylgruppe und  $C_{\gamma}H_3$ , Thr und  $C_{\gamma}H_3$ , Abu).

*Fmoc-Thr(Boc-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu*<sup>t</sup> (7): 809 mg (2 mmol) Boc-MePhe-4Kps-OH und 1.65 g (2 mmol) Fmoc-Thr(H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> · TFA werden nach Arbeitsvorschrift II<sup>a</sup>) mit EDCI/DMAP kondensiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit MeOH als Laufmittel gereinigt; Ausb. 1.48 g amorphes Pulver (67%). – Bei Verwendung von Fmoc-Thr(H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> · AcOH, nach vorheriger Abtrennung der Essigsäure, als Tetrapeptidkomponente; Ausb. 1.12 g amorphes Pulver (51%),  $[\alpha]_D^{20} = -30.5$  (c = 1 in MeOH),  $R_F$  (A) = 0.91, (B) = 0.83, (C) = 0.66. – IR (KBr): 3410 und 3310 (br., NH, Valenz), 1725 (br., CO, Ester und Keton), 1680 (br., CO, Urethan), 1640 (Amid I), 1510 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Siehe Lit.<sup>6</sup>.

C<sub>61</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub> (1099.3) Ber. C 66.65 H 6.78 N 7.64 Gef. C 65.66 H 6.84 N 7.47

*Fmoc-Thr*(*H-MePhe-4Kps-Phg-*)-*D-Abu-Pro-OH* · *HCl* (8): 2.2 g (2 mmol) Fmoc-Thr(Boc-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> werden in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei +4°C mit 11.4 ml 7 N HCl in Dioxan versetzt. Nach 4 h bei +4°C wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mehrmals in Et<sub>2</sub>O suspendiert, erneut eingedampft und das verbliebene amorphe Pulver schließlich über KOH getrocknet; Ausb. 1.97 g gelbliches, amorphes Pulver (100%),  $R_F$  (A) = 0.26 und 0.16, (B) = 0.43 und 0.24, (C) = 0.06. – IR (KBr): 3380 (br., OH und NH, Valenz), 1725 (CO, Ester, Keton und Säure), 1675 (CO, Urethan), 1635 (Amid I), 1520 cm<sup>-1</sup> (Amid II). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale der *tert*-Butylgruppen fehlen<sup>6</sup>.

 $Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-MePhe-4Kps-Phg_{1}(9)$ : 980 mg (1 mmol) Fmoc-Thr(H-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OH · HCl werden nach Arbeitsvorschrift V<sup>1</sup>) mit EDCI/DMAP cyclisiert.

Das rohe Cyclisierungsprodukt (450 mg) wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit MeOH als Laufmittel gereinigt; Ausb. 73 mg gelbes, amorphes Pulver (8%),  $R_F$  (A) = 0.79 und 0.88, (B) = 0.68 und 0.81, (C) = 0.37 und 0.42. – IR (KBr): 3440, 3400 und 3280 (NH, Valenz), 1725 (CO, Ester und Keton), 1650 (br., CO, Urethan und Amid I), 1510 cm<sup>-1</sup> (Amid II). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; CDCl<sub>3</sub>): Das NMR-Spektrum zeigt noch erhebliche Verunreinigungen an<sup>6</sup>. – FAB-MS:  $m/z = 925 [M + H]^{\oplus}$ . – Das noch verunreinigte Cyclisierungsprodukt wird ohne weitere Reinigung zu Virginiamycin S, umgesetzt.

 $H-Thr-D-Abu-Pro-MePhe-4Kps-Phg_1$  (10): 23 mg (0.025 mmol) Fmoc-Thr-D-Abu-Pro-MePhe-4Kps-Phg\_1 werden in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>NH (10proz.; 0.1 ml = 1 mmol) gelöst und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand im Ölpumpenvak. intensiv getrocknet; Ausb. 22 mg amorphes Pulver (100%),  $R_F$  (C) = 0.08 und 0.94.

Pic(3-OH)-T[<u>hr-D-Abu-Pro-MePhe-4Kps-Phg]</u> (1a). — A) Durch Ankondensation von Pic-(3-OH)-OH mit EDCI/HOBt: 4.2 mg (0.03 mmol) Pic(3-OH)-OH und 22 mg (0.025 mmol) 10 worden nach Arbeitsvorschrift II mit EDCI/HOBt gekuppelt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel vorgereinigt. Das Substanzgemisch (15 mg) enthält laut NMR-Spektrum ca. 25% Virginiamycin S<sub>1</sub>. Zur weiteren Reinigung wird das rohe Virginiamycin S<sub>1</sub> säulenchromatographisch durch HPLC mit Acetonitril/Wasser (9:1) als Laufmittel gereinigt (Bedingungen: 20 µl pro Injektion, 2 ml/ min;  $R_F = 2.9$ ; Ausb. 4.5 mg Virginiamycin S<sub>1</sub> (22%), Schmp. 162−168°C (Lit.<sup>7)</sup> 162−170°C),  $R_F$  (A) = 0.68, (B) = 0.56, (C) = 0.67 (Fluoreszenz bei 254 nm); identische  $R_F$ -Werte mit parallel laufendem natürlichem Virginiamycin S<sub>1</sub>. − IR (KBr): 3500 (OH, Valenz), 3380 und 3280 (NH, Valenz), 1740 (CO, Ester), 1730 (CO, Keton), 1680 und 1640 (Amid I), 1530 cm<sup>-1</sup> (Amid II); identisch mit dem Literaturspektrum<sup>8)</sup> von Virginiamycin S<sub>1</sub>.

B) Durch Cyclisierung von Pic(3-OH)-Thr(H-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OH  $\cdot 2$  HCl: 366 mg (0.4 mmol) Pic(3-OH)-Thr(H-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OH  $\cdot 2$  HCl werden nach Arbeitsvorschrift V<sup>1)</sup> mit EDCI/DMAP cyclisiert. Von den 230 mg Rohprodukt verblieben nach säulenchromatographischer Reinigung über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel 86 mg amorphes Pulver (26%). Die weitere Reinigung des Cyclisierungsproduktes ergibt nach HPLC [wie unter A) beschrieben] und Kristallisation aus MeOH reines Virginiamycin S<sub>1</sub>; Ausb. 46 mg Virginiamycin S<sub>1</sub> (14%), Schmp. 162–170 °C (Lit.<sup>7)</sup> 162–170 °C),  $[\alpha]_D^{20} = -27.6$  (c = 0.2 in EtOH)  $\langle \text{Lit.}^{9} \ [\alpha]_D^{20} = -28$  (c = 1 in EtOH) $\rangle$ . DC- und IR-Verhalten entsprechen dem von natürlichem Virginiamycin S<sub>1</sub>. – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; CDCl<sub>3</sub>): identisch mit dem des natürlichen Virginiamycin S<sub>1</sub> siehe Lit.<sup>10</sup>. – FAB-MS:  $m/z = 824 \ [M + H]^{\oplus}$ .

 $\begin{array}{c} C_{43}H_{49}N_7O_{10}\cdot H_2O~(823.9+18) & \text{Ber. C } 61.34~H~6.11~N~11.65\\ & \text{Gef. C } 61.09~H~6.02~N~11.69 \end{array}$ 

Pic(3-OBzl)-Thr(Z-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu' (11). – A) Durch Veresterung mit PPA/ DMAP: 2.14 g (7.5 mmol) Z-Phg-OH und 2.84 g (5 mmol) Pic(3-OBzl)-Thr-D-Abu-Pro-OBu' werden nach Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) durch PPA/DMAP miteinander verestert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt; Ausb. 2.78 g Schaum (67%),  $[\alpha]_D^{20} = +24.8$  (c = 1 in MeOH).

B) Durch Veresterung mit  $(Me_2N)_3P/C_2Cl_6/DMAP$ : 1.28 g (4.5 mmol) Z-Phg-OH und 1.71 g (3 mmol) Pic(3-OBzl)-Thr-D-Abu-Pro-OBu<sup>4</sup> werden entsprechend Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) mit 5 mmol des Kondensationsreagenzes aus (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>P und C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> (Darstellung siehe Arbeits-

vorschrift III<sup>1</sup>) unter Zusatz von 0.99 ml (9 mmol) NMM miteinander verestert; Ausb. 1.21 g Schaum (48%),  $[\alpha]_D^{20} = +22.5$  (c = 1 in MeOH).

C) Durch Veresterung mit EDCI/DMAP: 856 mg (3 mmol) Z-Phg-OH und 1.14 g (2 mmol) Pic(3-OBzl)-Thr-D-Abu-Pro-OBu<sup>1</sup> werden entsprechend Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) mit 575 mg (3 mmol) EDCI ohne Basenzusatz miteinander verestert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt; Ausb. 690 mg Schaum (41%),  $[\alpha]_{D}^{20} = +22.6 (c = 1 \text{ in MeOH}), R_F (A) = 0.78, (B) = 0.64, (CV) = 0.59. – IR (KBr): 3360 und 3280 (NH, Valenz), 1730 (br., CO, Ester und Urethan), 1650 (Amid I), 1365 cm<sup>-1</sup> ($ *tert* $-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): <math>\delta = 8.70-8.28 (m, 3 \text{ H}, NH, Phg und NH, Abu und NH, Thr), 8.20 [m, 1H, 6-H, Pic(3-OH)], 7.73-7.27 [m, 17H, 5-, 4-H, Pic(3-OH) und 3 Phenyl], 5.34-5.12 (m, 4H, C<sub>\alpha</sub>H, Phg und C<sub>\beta</sub>H, Thr und Bzl-CH<sub>2</sub>), 4.93-3.99 (m, 3H, C<sub>\alpha</sub>H, Pro und C<sub>\alpha</sub>H, Abu und$ *tert* $-Butylgruppe), 1.00-0.92 (m, 3H, C<sub>\alpha</sub>H<sub>3</sub>, Thr), 0.68-0.46 (m, 3H, C<sub>\alpha</sub>H<sub>3</sub>, Abu).$ 

C46H53N5O10 (836.0) Ber. C 66.09 H 6.39 N 8.38 Gef. C 65.85 H 6.32 N 8.55

Pic(3-OH)-Thr(H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>i</sup> · TosOH (12): 1.25 g (1.5 mmol) Pic(3-OBzl)-Thr(Z-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>i</sup> und 285 mg (1.5 mmol) TosOH · H<sub>2</sub>O werden in 40 ml MeOH gelöst, mit 100 mg Pd/C-Katalysator (5proz.) versetzt und 10 h bei Atmosphärendruck und Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltration des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand im Ölpumpenvak. zum festen Schaum getrocknet; Ausb. 1.13 g Schaum (96%),  $[\alpha]_D^{20} = +4.5$  (c = 1 in MeOH),  $R_F$  (A) = 0.74, (B) = 0.45, (C) = 0.09 (Fluoreszenz bei 254 nm). – IR (KBr): 3400 (br., OH und NH, Valenz), 1740 (CO, Ester), 1640 (Amid I), 1520 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (tert-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale des Benzylethers und der Z-Schutzgruppe fehlen.

*Pic(3-OH)-Thr(Boc-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu'* (13): 405 mg (1 mmol) Boc-MePhe-4Kps-OH und 784 mg (1 mmol) Pic(3-OH)-Thr(H-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu' · TosOH werden nach Arbeitsvorschrift II<sup>1</sup> mit EDCI/DMAP kondensiert. Das Rohprodukt (910 mg) wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt; Ausb. 520 mg amorphes Pulver (52%),  $[\alpha]_{20}^{20} = -15.2$  (c = 0.5 in MeOH),  $R_{\rm F}$  (A) = 0.92, (B) = 0.77, (C) = 0.74 (Fluoreszenz bei 254 nm). – IR (KBr): 3400 und 3350 (OH und NH, Valenz), 1730 (CO, Ester und Keton), 1680 (CO, Urethan), 1640 (Amid I), 1520 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (*tert*-Butylgruppe). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Siehe Lit.<sup>6</sup>.

C<sub>52</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub> (998.2) Ber. C 62.57 H 6.77 N 9.82 Gef. C 62.38 H 6.60 N 10.03

*Pic(3-OH)-Thr(H-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OH* · 2 *HCl* (14): 450 mg (0.45 mmol) Pic(3-OH)-Thr(Boc-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Abu-Pro-OBu<sup>t</sup> werden in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 3 ml 5.7 N HCl in Dioxan (17 mmol) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt, wobei sich bereits nach kurzer Zeit ein öliger Niederschlag bildet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das verbliebene amorphe Pulver intensiv im Ölpumpenvak. getrocknet; Ausb. 415 mg leicht gelbliches, amorphes Pulver (100%),  $[\alpha]_D^{2D} = +20.2 (c = 0.5 in MeOH)$ ,  $R_F$  (A) = 0.08, (B) = 0.13, (C) = 0.00 (Fluoreszenz bei 254 nm). – IR (KBr): 3400 (br., OH und NH, Valenz), 1730 (CO, Ester und Keton), 1650 (Amid I), 1520 cm<sup>-1</sup> (Amid II). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale der *tert*-Butylgruppen fehlen<sup>6</sup>.

*Pic(3-OBzl)-Thr(Z-Phg-)-D-Ala-Pro-OBu'* (15): 2.5 g (4.5 mmol) Pic(3-OBzl)-Thr-D-Ala-Pro-OBu' und 1.93 g (6.75 mmol) Z-Phg-OH werden nach Arbeitsvorschrift IV<sup>1</sup>) mit PPA/ DMAP verestert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt; Ausb. 2.50 g Schaum (67%),  $[\alpha]^{20} = +21.0$  (c = 1 in

MeOH),  $R_F$  (A) = 0.68, (B) = 0.48, (C) = 0.35. – IR (KBr): 3360 und 3280 (NH, Valenz), 1725 (CO, Ester und Urethan), 1640 (Amid I), 1365 cm<sup>-1</sup> (OBu<sup>1</sup>). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 8.60–8.23 (m, NH, Phg und NH, Ala und NH, Thr), 8.19 [m, 1H, 6-H, Pic(3-OH)], 7.72–7.15 [m, 17H, 5-, 4-H, Pic(3-OH) und 3 Phenyl], 5.37–5.12 (m, 4H, C<sub>a</sub>H, Phg und C<sub>β</sub>H, Thr und Bzl-CH<sub>2</sub>), 5.01 (m, 2H, Bzl-CH<sub>2</sub>), 4.90–4.05 (m, 3H, C<sub>a</sub>H, Pro und C<sub>a</sub>H, Ala und C<sub>a</sub>H, Thr), 3.75–3.3 (m, 2H, C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>, Pro), 2.23–1.64 (m, 4H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>γ</sub>H<sub>2</sub>, Pro), 1.42 und 1.31 (2s, 9H, OBu<sup>1</sup>), 1.08–0.91 (m, 6H, C<sub>β</sub>H<sub>3</sub>, Ala und C<sub>γ</sub>H<sub>3</sub>, Thr).

C45H51N2O10 (822.0) Ber. C 65.76 H 6.25 N 8.52 Gef. C 65.46 H 6.22 N 8.31

Pic(3-OH)- $Thr(H-Phg_-)$ - $D-Ala-Pro-OBu^t \cdot TosOH$  (16): 1.23 g (1.5 mmol) 15 und 285 mg (1.5 mmol) TosOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O werden in 40 ml MeOH gelöst, mit 100 mg Pd/C-Katalysator (10proz.) versetzt und 10 h bei Raumtemp. und Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird i. Vak. getrocknet; Ausb. 1.07 g (92%),  $[\alpha]_D^{20} = +2.7$  (c = 1, MeOH),  $R_F$  (A) = 0.68, (B) = 0.41, (C) = 0.06 (Fluoreszenz bei 254 nm). – IR (KBr): 3400 (br., NH und OH, Valenz), 1750 (CO, Ester), 1650 (Amid I), 1520 (Amid II), 1365 cm<sup>-1</sup> (OBu<sup>1</sup>). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale des Benzylethers und der Z-Schutzgruppe fehlen vollständig.

*Pic-(3-OH)-Thr(Boc-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Ala-Pro-OBu<sup>t</sup>* (17): 770 mg (1 mmol) 16 und 405 mg (1 mmol) Boc-MePhe-4Kps-OH werden nach Arbeitsvorschrift II<sup>1)</sup> mit EDCI/ DMAP gekuppelt. Das Rohprodukt (970 mg Öl) wird säulenchromatographisch über Sephadex LH-20 mit DMF als Laufmittel gereinigt; Ausb. 446 mg Pulver (45%),  $[\alpha]_D^{20} =$ -24.2 (c = 0.5, MeOH), R<sub>F</sub> (A) = 0.89, (B) = 0.76, (C) = 0.20 (Fluoreszenz bei 254 nm). −-IR (KBr): 3500 und 3350 (br., NH und OH, Valenz), 1730 (CO, Ester und Keton), 1680 (CO, Urethan), 1640 (Amid I), 1365 cm<sup>-1</sup> (Bu<sup>t</sup>). − <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Nicht zuzuordnen<sup>6</sup>.

C<sub>51</sub>H<sub>65</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub> (984.1) Ber. C 62.24 H 6.65 N 9.96 Gef. C 61.97 H 6.62 N 9.80

Pic(3-OH)-Thr(H-MePhe-4Kps-Phg-)-D-Ala-Pro-OH · 2 HCl (18): 344 mg (0.35 mmol) 17 werden in 0.7 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 2.5 ml 6.1 N HCl in Dioxan (17 mmol) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Bereits nach wenigen Minuten bildet sich ein öliger Niederschlag. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das verbliebene amorphe Pulver intensiv im Ölpumpenvak. getrocknet; Ausb. 315 mg Pulver (100%),  $[\alpha]_D^{20} = +18.7$  (c =1, MeOH),  $R_F$  (A) = 0.06, (B) = 0.33, (C) = 0.00 (Fluoreszenz bei 254 nm). − IR (KBr): 3400 (br, NH und OH, Valenz), 1730 (CO, Ester und Keton), 1650 (Amid I), 1510 cm<sup>-1</sup> (Amid II). − <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; [D<sub>6</sub>]DMSO): Die Signale der *tert*-Butylgruppen fehlen vollständig.

Pic(3-OH)-T[<u>hr-D-Ala-Pro-MePhe-4Kps-Phg]</u> (1b). – Cyclisierung mit EDCI/DMAP: 270 mg (0.30 mmol) 18 werden nach Arbeitsvorschrift V<sup>1</sup> mit EDCI/DMAP cyclisiert. Das Reaktionsprodukt (150 mg) wird über eine Säule mit Sephadex LH-20 gereinigt und das Rohprodukt (30 mg) aus MeOH umkristallisiert; Ausb. 15 mg (5%), Schmp. 246–248 °C (Lit.<sup>10)</sup> 240–248 °C), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -31.2 (c = 0.25, EtOH) 〈Lit.<sup>11</sup> [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -34.3 (EtOH)〉. DCund IR-Verhalten entsprechen dem von natürlichem Virginiamycins S<sub>4</sub>; siehe Abb. 1 und Lit.<sup>10</sup>. – FAB-MS: m/z = 810 [M + H]<sup>⊕</sup>.

 $\begin{array}{rl} C_{42}H_{47}N_7O_{10}\cdot H_2O~(810.0+18) & \mbox{Ber.}~C~60.93~H~5.96~N~11.80\\ & \mbox{Gef.}~C~60.44~H~6.21~N~11.38 \end{array}$ 

- <sup>1)</sup> H. Kessler, M. Kühn und T. Löschner, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1, voranstehend.
- <sup>2)</sup> L. A. Carpino und G. Y. Han, J. Org. Chem. 37, 3404 (1972).
- <sup>3</sup> C. Birr, W. Lochinger, G. Stahnke und P. Lang, Liebigs Ann. Chem. **763**, 162 (1972).
  <sup>4</sup> E. Atherton, C. Bury, P. C. Sheppard und B. J. Williams, Tetrahedron Lett. **1979**, 3041.
  <sup>5</sup> M. K. Anwer und A. F. Spatola, Synthesis **1980**, 929.
  <sup>6</sup> Die Verbindung ist laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konformativ nicht einheitlich, und daher
- treten einige Signale mehrfach auf. Diese Erscheinungen sind bei Peptiden mit N-alkylierten Aminosäuren häufig und werden auf cis/trans-Isomerie an der entsprechenden Peptidbindung zurückgeführt. Eine Zuordnung des Spektrums ist, bedingt durch die starken Überlagerungen und unterschiedlichen Verschiebungen mehrerer Konformationen, nicht mehr möglich.
- <sup>7)</sup> I. Oberbäumer, E. Grell, F. Raschdorf und W. J. Richter, Helv. Chim. Acta 65, 2280 (1982).

- <sup>8)</sup> C. Cocito, Microbiol. Rev. 43, 145 (1979).
  <sup>9)</sup> H. Vanderhaeghe und G. Parmentier, J. Am. Chem. Soc. 82, 4414 (1960).
  <sup>10)</sup> M. J. O. Anteunis, R. E. A. Callens und D. K. Tavernier, Eur. J. Biochem. 58, 259 (1975). <sup>11)</sup> H. Vanderhaeghe, G. Jansen und F. Campernolle, Tetrahedron Lett. 1971, 2687.

[85/85]