

Über Aminosäuren und Peptide, XLVIII¹⁾**Totalsynthese und biomimetische Bildung von Clionamid-Derivaten***Ulrich Schmidt*, Albrecht Lieberknecht, Helmut Griesser und Hilmar Bökens*

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 30. Juli 1984

Die Totalsynthese von Tetraacetylclionamid (**9**) aus dem Schwamm *Cliona celata* wird beschrieben. Das (*E*)-Enamid wird durch Selenoxid-Eliminierung gebildet. – Eine biomimetische Bildung von *N*-Boc-*O*,*O'*,*O''*-trimethyldecbromoclonamid (**13**) durch Decarboxylierung der entsprechenden Dehydroaminosäure wird aufgezeigt.

Amino Acids and Peptides, XLVIII¹⁾. – Total Synthesis and Biomimetic Formation of Clionamide Derivatives

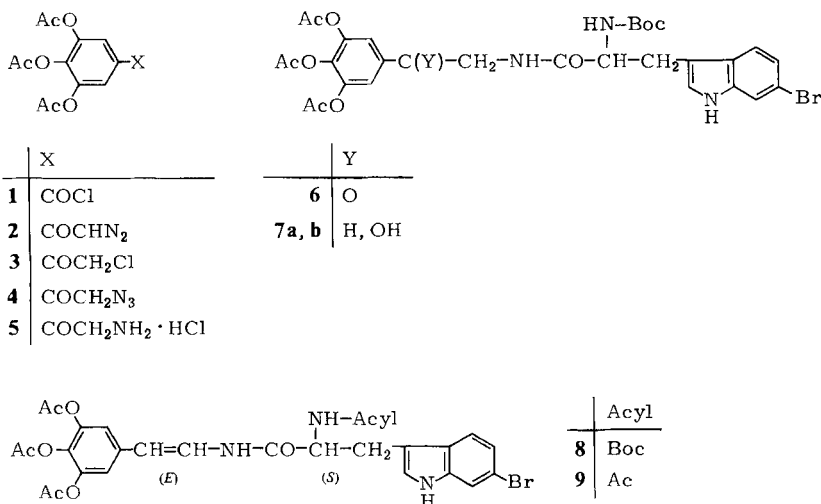
The total synthesis of tetraacetylclionamide (**9**) from the sponge *Cliona celata* is described. The (*E*)-enamide is formed by selenium-oxide elimination. – A biomimetic preparation of *N*-Boc-*O*,*O'*,*O''*-trimethyldecbromoclonamide (**13**) by decarboxylation of the corresponding dehydro amino acid is demonstrated.

Als Quelle zu biologisch aktiven Verbindungen und zu Leitstrukturen für neue Therapeutika sind neben Pflanzeninhaltsstoffen und Stoffwechselprodukten von Pilzen und Bakterien in der letzten Zeit zunehmend Inhaltsstoffe niederer Meerestiere untersucht worden. Die Styrylamidstruktur – bisher ausschließlich in Inhaltsstoffen pflanzlichen Ursprungs nachgewiesen²⁾ – ist von Andersen unlängst in den Celenamiden³⁾ und im Clionamid⁴⁾ aus dem Atlantikschwamm *Cliona celata* aufgefunden worden. Die Inhaltsstoffe wurden als Peracetylderivate isoliert und aufgeklärt. Im Unterschied zur (*Z*)-Enamidstruktur in cyclischen Peptidalkaloiden²⁾ liegen die linearen Naturstoffe vom Clionamid- und Celenamid-Typ als (*E*)-Enamide vor. Wir beschreiben im folgenden die bereits kurz mitgeteilte⁵⁾ Synthese von Tetraacetylclionamid.

(*S*)-6-Bromtryptophan wurde ausgehend von 6-Bromindol über (6-Brom-3-indolyl)-brenztraubensäure-oxim⁶⁾ aufgebaut. Die Reduktion zum (*RS*)-Bromtryptophan mußte mit Aluminiumamalgam vorgenommen werden, da bei der katalytischen Hydrierung Brom eliminiert wurde. Anschließend wurde *N*-acetyliert und das Racemat mit Pilzacylase in das leicht trennbare Gemisch aus (*S*)-6-Bromtryptophan und (*R*)-*N*-Acetyl-6-bromtryptophan zerlegt.

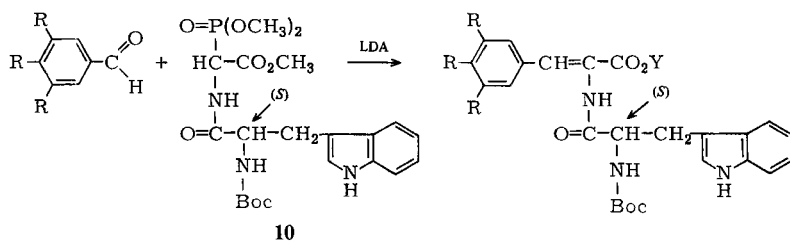
Die Enamidstruktur sollte durch Wasserabspaltung aus der entsprechenden Hydroxyverbindung gebildet werden. Zur Verknüpfung mit (*S*)-*N*-Boc-6-Bromtryptophan wurde 3,4,5-Triacetoxy- α -aminoacetophenon-hydrochlorid (**5**) gewählt, das auf übersicht-

lichem Wege aus dem Säurechlorid **1** über das Diazoketon **2** und Azidoketon **4** und dessen Hydrierung zugänglich ist. Das Aminoketon haben wir anschließend mit (*S*)-*N*-Boc-6-Bromtryptophan-pentafluorphenylester acyliert und das Ketonamid **6** mit Natrium-cyanotrihydroborat zum Gemisch der beiden diastereomeren Alkohole **7a, b** reduziert. Mit *p*-Nitrophenylselenocyanat und Tributylphosphan⁷⁾ bildete sich in einer Redoxreaktion das Gemisch der diastereomeren Selenide. Oxidative Eliminierung führte zum (*E*)-Enamid **8**. Abspaltung der Boc-Gruppe⁸⁾ mit Trifluoressigsäure und Acetylierung ergab Tetraacetylclionamid (**9**). Schmelzpunkt, optische Drehung, UV- und NMR-Spektren von Syntheseprodukt und Naturstoff sind identisch.

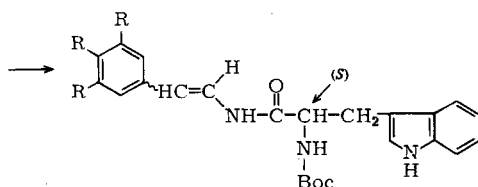


Bei allen Reaktionen muß die leichte Abspaltbarkeit der phenolischen Acetatgruppen und *O* → *N*-Acylwanderung beachtet werden. Wir haben deshalb gleichzeitig die beschriebene Reaktionsfolge mit (*RS*)-Tryptophan unter Verwendung von Kohlensäure-ester- und Methoxymethyl-Schutzgruppen durchgeführt. Die Entfernung der drei Methoxymethyl-Gruppen im Enamid gelang uns jedoch nicht (BCl₃, Me₃SiI, HCl).

Für die Biogenese derartiger Enamide kann man die Decarboxylierung substituierter Dehydrophenylalanine annehmen. In vitro konnten wir diese Reaktion an mehreren Dehydroaminosäuren mit guten Ausbeuten durchführen⁹⁾. Zum Aufbau der dem Desbromclionamid entsprechenden Dehydroaminosäure haben wir die von uns entwickelte⁹⁾ Phosphoryl-Glycinester-Kondensation herangezogen und aus Triacetoxybenzaldehyd und dem Dimethoxyphosphoryl-Dipeptidester **10** das *E/Z*-Gemisch des Dehydrodipeptidesters **11a, b** in guter Ausbeute aufgebaut, dessen Zusammensetzung durch HPLC bestimmt wurde. Auf die schwierige präparative Trennung wurde verzichtet, da die Decarboxylierung der Dehydroaminosäuren **12a, b** in Gegenwart von Chinolin mit Kupferpulver unter Äquilibrierung ein *E/Z*-Enamid-Gemisch (8:2) ergab, aus dem ohne Schwierigkeiten die (*E*)-Verbindung **13a** mit der Konfiguration, die dem Naturstoff entspricht, abgetrennt werden konnte.



	Y
<i>E</i> - 11a	CH ₃
<i>Z</i> - 11b	CH ₃
<i>E/Z</i> - 12a, b	H



R = CH₃O

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der Fa. *BASF AG* für die Unterstützung dieser Arbeit, der Fa. *Degussa* für Aminosäuren und Edelmetallkatalysatoren. Herrn Dr. *W. Rozdrinski* danken wir für die Aufnahme von Massenspektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-Spectrospin-80-MHz- und einem Bruker-CXP-300-MHz-Gerät aufgenommen. – Zur Aufnahme der Massenspektren wurde ein A-MAT-711-Gerät verwendet. – Die Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-241-Polarimeter gemessen. – Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-acta-MX-Photometer, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-PE-457-Gerät aufgenommen. – Für die präparative Mitteldruckchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (LiChroprep Si 60, Korngröße 15–25 µm) verwendet. Alle Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) der Fa. Merck entwickelt.

6-Bromindol: 8.0 g (33.32 mmol) 6-Brom-2-indolcarbonsäure¹⁰⁾ werden zusammen mit 6 g Cu-Pulver in 35 g Chinolin so lange unter Rückfluß erhitzt, bis die berechnete Menge an CO₂ entwickelt ist. Nach Erkalten der Reaktionslösung wird mit Ether verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 2 N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert, eingengt und der Rückstand bei 0°C mit Petrolether digeriert. Es werden 6.4 g (98%) 6-Bromindol erhalten; *R*_F = 0.80 (Essigester/Petrolether, 1:1), Schmp. 81–85°C. – ¹H-NMR (80 MHz; CDCl₃): δ = 8.0 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.45 (m, 1H).

C₈H₆BrN (196.1) Ber. C 49.01 H 3.08 N 7.14 Gef. C 49.62 H 3.12 N 6.83

3-(6-Brom-3-indolyl)-2-hydroxyimino)propancarbonsäure-ethylester: Eine Mischung von 8.7 g (41.4 mmol) 3-Brombrenztraubensäure-oxim-ethylester⁶⁾, 16.3 g (83.1 mmol) 6-Bromindol, 6.9 g (65.1 mmol) Na₂CO₃ in 150 ml absol. Dichlormethan wird bei Raumtemp. 12 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Filtration an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1) wird der Rückstand des Filtrats mit *n*-Hexan digeriert, wobei 6-Bromindol in Lösung geht. Die Lösung wird dekantiert und eingengt. Durch Umkristallisation aus Ether/Petrolether werden 9 g 6-Bromindol zurückgewonnen. Der nach Digerieren mit *n*-Hexan anfallende Rückstand wird aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert; Ausb. 7.5 g. Weitere 1.8 g des Reaktionsproduktes werden durch Mitteldruckchromatographie des eingesetzten Filtrats an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1) gewonnen; Gesamtausb. 9.3 g (70%, bezogen auf Oxim), *R*_F = 0.57 (Essigester/Petrolether, 1:1), Schmp. 159–161°C. – ¹H-NMR (80 MHz; CDCl₃): δ = 11.38 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.85–7.63 (m, 2H), 7.38–7.18 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

C₁₃H₁₃BrN₂O₃ (325.2) Ber. C 48.02 H 4.03 N 8.62 Gef. C 48.20 H 4.08 N 8.85

(RS)-N-Acetyl-6-bromtryptophan-ethylester: Zu einer Lösung von 9.2 g (28.3 mmol) 3-(6-Brom-3-indolyl)-2-(hydroxyimino)propancarbonsäure-ethylester in 150 ml Ether und 9 ml Wasser gibt man während 15 min portionsweise Aluminiumamalgam. Dieses wird aus 20 g in kleine Stücke geschnittener Aluminiumfolie hergestellt, die nacheinander mit 2proz. NaOH-Lösung, Wasser, kalt gesättigter HgCl₂-Lösung, Wasser und Ethanol behandelt wird. Nach Zugabe des Aluminiumamalgams läßt man noch 0.5 h reagieren und filtriert die Reaktionslösung. Das Filtrat wird mit 50 ml 1 N HCl ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit KHCO₃ auf pH = 9 eingestellt. Nach Zugabe von 50 ml Dioxan gibt man 5 ml Acetanhydrid zu und rührt 2 h bei Raumtemp. Die Reaktionslösung wird eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase mit MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird aus Ether umkristallisiert; Ausb. 8.0 g (80%), Schmp. 138–140°C, *R*_F = 0.20 (Essigester/Petrolether, 1:1). – ¹H-NMR (80 MHz; CDCl₃): δ = 8.75 (br. s, 1H), 7.45–7.05 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.14 (br. d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

C₁₅H₁₇BrN₂O₃ (353.2) Ber. C 51.01 H 4.85 Br 22.62 N 7.93

Gef. C 51.09 H 4.91 Br 22.83 N 7.76

(RS)-N-Acetyl-6-bromtryptophan: 7.8 g (22.1 mmol) *(RS)-N-Acetyl-6-bromtryptophan-ethylester* werden in 30 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemp. mit 25 ml 1 N NaOH versetzt. Die Reaktionslösung wird ca. 12 h gerührt und im Rotationsverdampfer eingengt. Nach Ansäuern mit 2 N HCl extrahiert man mit Essigester, trocknet die organische Phase mit MgSO₄, filtriert und engt im Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird mit Essigester über Kieselgel filtriert. Nach Umkristallisation des eingengten Filtrats aus Essigester/Petrolether erhält man die freie Säure in einer Ausb. von 7.04 g (98%); Schmp. 140–142°C, *R*_F = 0.1 (Essigester). – ¹H-NMR (80 MHz; [D₆]DMSO): δ = 10.95 (br. s, 1H), 8.75 (br. s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 1.81 (s, 3H).

(S)-6-Brom-N-(tert-butyloxycarbonyl)tryptophan: 6.85 g (21 mmol) *(RS)-N-Acetyl-6-bromtryptophan* werden in 1 l Pufferlösung (pH = 7.5) unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 150 mg CoCl₂·6H₂O und 3.7 g Pilzacylase versetzt. Die braune Lösung wird 20 h bei Raumtemp. gerührt, danach mit konz. Salzsäure auf pH = 2 eingestellt und filtriert. Zur Abtrennung von *N-Acetyl-6-brom-D-tryptophan* wird das Filtrat auf 200 ml eingengt und 2mal mit Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wird auf 100 ml eingengt, mit NaHCO₃ auf pH = 8 gebracht und mit 100 ml Dioxan und 4.37 g (20 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Nach 18 h

wird das Dioxan i. Vak. abdestilliert und die verbleibende wäßrige Lösung mit Essigester überschichtet, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit 1 N KHSO_4 angesäuert ($\text{pH} = 3$). Die organische Phase wird abgetrennt und die saure Wasserphase noch 2mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf 100 ml eingengt und 3mal mit einer Lösung von insgesamt 6 g KHCO_3 in 200 ml Wasser extrahiert. Die Wasserphasen werden unter Eiskühlung mit KHSO_4 angesäuert ($\text{pH} = 3$) und 3mal mit 50 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wird optisch reines (S)-6-Brom-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)tryptophan erhalten; Ausb. 3.7 g (92%), $R_F = 0.22$ (Essigester), $[\alpha]_D^{20} = +27.8$ ($c = 0.84$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 10.95$ (br. s, 1H), 8.45 (br. s, 1H), 7.45–7.00 (m, 3H), 6.78 (br. s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (383.3) Ber. C 50.14 H 5.00 N 7.31 Gef. C 50.19 H 4.99 N 7.07

(S)-6-Brom-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)tryptophan-pentafluorphenylester: Eine Lösung von 2.0 g (5.22 mmol) (S)-6-Brom-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)tryptophan und 960 mg (5.22 mmol) Pentafluorphenol in 20 ml absol. Dichlormethan wird bei -10°C mit 1.08 g (5.22 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 4 h filtriert man vom ausgefallenen Harnstoffderivat ab, engt das Filtrat ein und chromatographiert an Kieselgel mit Essigester/Petrolether (3:7). Der Rückstand des Filtrats läßt sich aus Ether/Petrolether umkristallisieren; Ausb. 2.4 g (84%), Schmp. $88-91^\circ\text{C}$, $R_F = 0.42$ (Petrolether/Essigester, 3:7), $[\alpha]_D^{20} = -31.2$ ($c = 1.05$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.40$ (s, 1H), 7.45–7.05 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_4$ (549.3) Ber. C 48.11 H 3.30 N 5.10 Gef. C 48.02 H 3.38 N 5.12

2-Diazo-1-(3,4,5-triacetoxyphenyl)ethanon (2): Zu 200 ml ca. 0.3 M etherischer Diazomethanlösung und 4.04 g (40 mmol) Triethylamin wird bei 0°C eine Lösung von 12.59 g (40 mmol) Triacetylallussäurechlorid in 100 ml absol. Dioxan getropft. Man läßt das Reaktionsgemisch 12 h bei 0°C stehen. Nach Filtration vom ausgefallenen Triethylammonium-chlorid und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Kristallisation aus Ether/Petrolether erhält man 2 als gelben Feststoff; Ausb. 12.5 g (97%), Schmp. $126-128^\circ\text{C}$, $R_F = 0.45$ (Essigester/Petrolether, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.45$ (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 2.27 (s, 9H). – IR (KBr): 3110, 2125, 1775, 1605 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$ (320.3) Ber. C 52.51 H 3.78 N 8.75 Gef. C 52.51 H 3.90 N 8.94

2-Chlor-1-(3,4,5-triacetoxyphenyl)ethanon (3): 11.0 g (34.4 mmol) 2 werden in 60 ml absol. Dioxan gelöst und bei 10°C mit 35 ml 1 N etherischer HCl-Lösung versetzt. Nach 15 min wird das Reaktionsgemisch eingedampft und die Lösung des Rückstandes in Dichlormethan mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Filtration an Kieselgel mit Essigester/Petrolether (1:1), Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisation des Rückstandes aus Ether/Petrolether ergeben 3 als farblosen Feststoff; Ausb. 10.4 g (92%), Schmp. $114-115^\circ\text{C}$, $R_F = 0.68$ (Essigester/Petrolether, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.65$ (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.27 (s, 9H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_7$ (328.7) Ber. C 51.16 H 3.99 Gef. C 51.37 H 4.02

2-Azido-1-(3,4,5-triacetoxyphenyl)ethanon (4): Zu einer Lösung von 9.8 g (29.8 mmol) 3 und 4.98 g (30 mmol) KI in 60 ml absol. Aceton gibt man bei Raumtemp. 2.13 g (32.8 mmol) Natriumazid. Die Suspension wird bei Raumtemp. gerührt und nach 2 h mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 15 min bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 1 N KHCO_3 gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und nach Filtration eingedampft. Die Filtration des Rückstandes an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1), Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisation aus Essigester/

Petrolether ergeben **4** als schwach gelben Feststoff; Ausb. 8.3 g (83%), Schmp. 109–111 °C, $R_F = 0.68$ (Petrolether/Essigester, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.57$ (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 9H). – IR (KBr): 2120, 1770, 1700, 1600 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7$ (335.3) Ber. C 50.15 H 3.91 N 12.53 Gef. C 50.39 H 4.02 N 12.63

6-Brom- N^α -(tert-butyloxycarbonyl)- N -[(3,4,5-triacetoxyphenyl)carbonylmethyl]tryptophanamid (6): 1.35 g (4 mmol) **4** in 50 ml absol. Dioxan/absol. Ethanol (1:1) werden in Gegenwart von 400 mg Pd/C (5%) und 8 ml 0.5 N etherischer HCl 1 h bei 3 bar hydriert. Man belüftet mit Stickstoff und gibt bei 0 °C unter Rühren 1.8 g (3.28 mmol) (S)-6-Brom- N -(tert-butyloxycarbonyl)-tryptophan-pentafluorphenylester und 404 mg (4 mmol) Triethylamin zu. Nach 30 min wird die Reaktionslösung mit 3 ml Essigsäure versetzt, vom Katalysator abfiltriert und eingeeengt. Die Lösung des Rückstandes in Essigester wird mit 1 N KHSO_4 sowie 1 N KHCO_3 gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel zunächst mit Dichlormethan, dann mit Petrolether/Essigester (3:7) filtriert. Der Rückstand des zweiten Filtrats ergibt nach Umkristallisation aus Essigester/Petrolether 1.9 g (86%) reines **6** als farblosen Feststoff; Schmp. 146–148 °C, $R_F = 0.43$ (Petrolether/Essigester, 3:7), $[\alpha]_D^{20} = -10.9$ ($c = 0.96$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.63$ (br. s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.50–6.70 (m, 5H), 5.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.16 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_{10}$ (674.5) Ber. C 53.42 H 4.78 Br 11.85 N 6.23
Gef. C 53.40 H 4.93 Br 11.80 N 6.48

6-Brom- N -[2-hydroxy-2-(3,4,5-triacetoxyphenyl)ethyl]- N^α -(tert-butyloxycarbonyl)tryptophanamid (Diastereomerenmischung, **7a, b):** 1.8 g (2.67 mmol) **6** in 50 ml Essigester/THF (1:5) werden mit 0.63 g (10 mmol) NaCNBH_3 bei Raumtemp. unter Rühren versetzt. Nach 12 h wird die Reaktionslösung eingeeengt. Die Lösung des Rückstandes in Chloroform wird mit 1 N KHSO_4 und 1 N KHCO_3 gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Mitteldruckchromatographie mit Petrolether/Essigester (3:7) erhält man 1.63 g (90%) **7a, b** als farblosen Schaum; $R_F = 0.3$ (Petrolether/Essigester, 3:7). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.98$ (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_{10}$ (676.5) Ber. C 53.26 H 5.06 Br 11.82 N 6.21
Gef. C 53.64 H 5.25 Br 11.95 N 5.96

6-Brom- N^α -(tert-butyloxycarbonyl)- N -[2-(4-nitrophenylseleno)-2-(3,4,5-triacetoxyphenyl)ethyl]tryptophanamid: Zu einer Lösung von 1.0 g (1.48 mmol) **7a, b** und 420 mg (1.85 mmol) (*p*-Nitrophenyl)selenocyanat in absol. THF unter Argon werden bei 0 °C 0.45 ml (1.85 mmol) Tri-*n*-butylphosphan getropft (zur Vervollständigung der Reaktion muß eventuell weiteres Selenocyanat und Phosphan zugegeben werden; DC-Kontrolle). Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1) chromatographiert. Man erhält 1.1 g (86%) Gemisch der zwei diastereomeren Selenide als gelben Feststoff; Schmp. 105–108 °C, $R_F^1 = 0.69$ und $R_F^2 = 0.64$ (Petrolether/Essigester, 3:7). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.82$ bzw. 8.72 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8$ Hz, $J' = 3$ Hz, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.05 bzw. 6.50 (dd, $J = 8$ Hz, $J' = 2$ Hz, 2H), 6.77 bzw. 6.74 (s, 2H), 6.10 bzw. 5.82 (m, 1H), 5.50 bzw. 5.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.28 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{Se}$ (860.6) Ber. C 50.24 H 4.33 Br 9.29 N 6.52
Gef. C 50.54 H 4.46 Br 9.02 N 6.34

O,O',O'' -Triacetyl- N -(tert-butyloxycarbonyl)clionamid (8**):** Zu einer Lösung von 750 mg (0.87 mmol) der diastereomeren Selenide in 10 ml THF werden bei Raumtemp. unter Rühren 1.5 g

Natrium-metaperiodat in 10 ml Methanol/Wasser (7:3) getropft. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 1 N KHCO_3 gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, abfiltriert und eingengt. Mitteldruckchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1) liefert **8**, welches aus Essigester/Petrolether umkristallisiert wird; Ausb. 450 mg (79%), Schmp. 191–192°C, $R_F = 0.55$ (Essigester/Petrolether, 7:3), $[\alpha]_D^{20} = 36.3$ ($c = 0.7$, Aceton). – MS (70 eV): $m/e = 657.659$ (M^+ , 0.4%), 599.601 (Tetraacetylclionamid, 3.1%), 557.559 ($M^+ - \text{Boc}$, 4.9%), 540.542 ($M^+ - \text{Boc-NH}_3$, 7%), 208.210 (100%). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $[\text{D}_3]$ Acetonitril): $\delta = 9.31$ (s, 1H), 8.70 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J' = 14.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J' = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.56 (br., 1H), 4.32 (m, 1H), 3.25–3.0 (m, 2H), 2.22 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_9$ (658.5) Ber. C 54.72 H 4.90 Br 12.13 N 6.38

Gef. C 54.97 H 4.95 Br 11.80 N 6.18

Tetraacetylclionamid (**9**): 100 mg (0.15 mmol) **8** werden zusammen mit 500 mg 1,3-Dimethoxybenzol bei 0°C in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 15 min entfernt man die Trifluoressigsäure i. Vak. Man nimmt in absol. Essigester auf und engt die Lösung erneut ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst. Nach Zugabe von 0.2 ml Acetanhydrid und 500 mg KHCO_3 wird noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase noch 2mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Mitteldruckchromatographie an Kieselgel mit Essigester und folgender Umkristallisation aus Essigester/Petrolether erhält man 80 mg (88%) Tetraacetylclionamid; Schmp. 210–212°C (Lit.⁴⁾ 209–211°C), $R_F = 0.44$ (Essigester), $[\alpha]_D^{20} = 46.8$ ($c = 0.16$ in Aceton) (Lit.⁴⁾ $[\alpha]_D^{20} = 45$ ($c = 0.7$ in Aceton)). – UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) = 227 (4.839), 289 nm (4.623). – MS (20 eV): $m/e = 599.601$ (M^+ , 0.57%), 540.542 [$M^+ - (\text{NHAc} + \text{H})$, 1%], 208.210 (100%). – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $[\text{D}_3]$ Acetonitril): $\delta = 9.25$ (s, 1H), 8.62 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J' = 14.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J' = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 9H), 1.89 (s, 3H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_8$ (600.4) Ber. C 54.01 H 4.44 Br 13.31 N 7.00

Gef. C 54.09 H 4.41 Br 12.92 N 6.73

2- ζ [(*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)tryptophyl]amino)-2-(dimethoxyphosphoryl)essigsäure-methylester (**10**): Eine Lösung von 9.93 g (30 mmol) 2-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-2-(dimethoxyphosphoryl)essigsäure-methylester in Methanol wird in Gegenwart von 1 g Pd/C (5%) bei 3 at 1.5 h hydriert. Nach Filtration vom Katalysator und Einengen der Lösung wird der ölige Rückstand in absol. Dichlormethan aufgenommen. Man versetzt bei 0°C mit 9.12 g (30 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Tryptophan und 6.19 g (30 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt ca. 12 h. Nach Filtration vom ausgefallenen Harnstoffderivat wird das Filtrat mit 1 N H_2SO_4 und 1 N KHCO_3 ausgeschüttelt. Anschließend wird mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Kieselgelfiltration des öligen Rückstandes mit Essigester erhält man 11.4 g (79%) **10** mit Schmp. 80–81°C; $R_F = 0.28$ (Essigester). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.9$ (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 5.25 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.78 (m, 9H), 3.3 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$ (483.5) Ber. C 52.18 H 6.25 N 8.69 P 6.41

Gef. C 51.61 H 6.17 N 8.55 P 6.23

(*E/Z*)-2- ζ [(*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)tryptophyl]amino)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propensäure-methylester (**11a, b**): Zu 6.2 mmol Lithiumdiisopropylamid (hergestellt aus 3.87 ml 1.6 N

n-BuLi und 0.86 ml Diisopropylamin) in 20 ml absol. THF wird bei -78°C unter Argon eine Lösung von 3.0 g (6.2 mmol) **10** in 10 ml absol. THF zugetropft. Nach 0.5 h wird eine Lösung von 1.0 g (5.1 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in 5 ml absol. THF zugetropft. Man rührt weitere 0.5 h bei -78°C , läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemp. kommen und erwärmt noch kurz auf $+35^{\circ}\text{C}$. Danach wird das Reaktionsgemisch bei 0°C in eine verdünnte KHSO_4 -Lösung gegossen und 3mal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (6:4) erhält man 2.1 g (75%) **11a, b** in einem *E/Z*-Verhältnis von 3:7. Die Isomeren lassen sich chromatographisch schwer trennen. Durch Umkristallisation der Mischung aus Ether erhält man das reine (*Z*)-Isomere. Das Filtrat enthält die Isomeren in einem Verhältnis von *E/Z* = 6:4.

(*Z*)-Isomer: Schmp. $125-126^{\circ}\text{C}$, $R_F = 0.35$ (Essigester/Petrolether, 1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.2$ ($c = 0.78$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.61$ (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50–7.00 (m, 5H), 6.52 (s, 2H), 5.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8$ (553.6) Ber. C 62.91 H 6.37 N 7.59 Gef. C 62.50 H 6.06 N 7.94

(*E*)-Isomer: $R_F = 0.35$ (Essigester/Petrolether, 1:1). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.80$ (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50–7.00 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 5.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 3.32 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.37 (s, 3H).

(*E/Z*)- $\langle [(\text{S})\text{-N}(\text{tert-Butyloxycarbonyl})\text{tryptophyl}]\text{amino} \rangle$ -3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propensäure (**12a, b**): 1.0 g (1.8 mmol) **11a, b** wird in 10 ml Dioxan gelöst. Man versetzt die Lösung mit 1.8 ml 1 N NaOH und rührt ca. 12 h bei Raumtemp. Das Dioxan wird im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die wäßrige Lösung (20 ml) des Rückstandes extrahiert man mit 10 ml Ether, säuert sie dann mit KHSO_4 an und extrahiert 3mal je mit 20 ml Essigester. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man 925 mg (95%) **12a, b**, die ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt werden; Schmp. $130-135^{\circ}\text{C}$ (Zers.), $R_F = 0.15$ (Essigester). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.75$ (s, 1H), 8.45 bzw. 8.12 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55–7.00 (m, 6H), 6.75 bzw. 6.62 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.80 (m, 9H), 3.30 (m, 2H), 1.38 bzw. 1.33 (s, 9H).

(*E/Z*)-*O,O'*-Trimethyl-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)desbromclionamid (**13a, b**): Eine Lösung von 740 mg (1.37 mmol) **12a, b** und 0.25 ml Chinolin in 20 ml Diglyme wird in Gegenwart von 360 mg Cu-Pulver 45 min bei 145°C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches filtriert man vom Cu-Pulver und destilliert das Lösungsmittel i. Hochvak. ab. Die Lösung des Rückstandes in Essigester wird mit eiskalter 1 N KHSO_4 ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase mit MgSO_4 , filtriert und engt zur Trockene ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1:1) erhält man die getrennten Isomeren im Verhältnis *E/Z* = 8:2. Das (*E*)-Isomere wird aus Ether [Ausb. 300 mg (45%)], das (*Z*)-Isomere aus Ether/Petrolether [Ausb. 70 mg (10%)] umkristallisiert. Beide Isomere zeigen bei der HPLC-Untersuchung an einer Säule mit chiralem Sorbens (Bakerbond, chiral HPLC column DNGPG) keine Auftrennung.

(*E*)-Isomer: $R_F = 0.22$, Schmp. 163°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 28.9$ ($c = 0.65$, Aceton). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.50$ (s, 1H), 8.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50–7.00 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 5.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (395.6) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 64.98 H 6.79 N 8.59

(*Z*)-Isomer: $R_F = 0.35$, Schmp. $74-78^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.5$ ($c = 0.15$, Aceton). – $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.28$ (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.50–7.00 (m, 5H), 6.27 (s, 2H), 5.67 (d,

$J = 9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.31 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

$C_{27}H_{33}N_3O_6$ Ber. 495.2368 Gef. 495.2370 (MS)

- ¹⁾ XLVII. Mitteilung: *U. Schmidt* und *R. Utz*, *Angew. Chem.* **96**, 723 (1984); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **23**, 725 (1984).
- ²⁾ Übersicht: *R. Tschesche* und *E. V. Kauffmann* in *The Alkaloids* (Edit. *R. F. Manske*), Bd. XV, S. 165, Academic Press, New York 1975.
- ³⁾ *R. J. Stonard* und *R. J. Andersen*, *J. Org. Chem.* **45**, 3687 (1980); *Can. J. Chem.* **58**, 2121 (1980).
- ⁴⁾ *R. J. Andersen*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2541; *R. J. Andersen* und *R. J. Stonard*, *Can. J. Chem.* **57**, 2325 (1979).
- ⁵⁾ *U. Schmidt*, *A. Lieberknecht*, *H. Griesser* und *H. Bökens*, *Tetrahedron Lett.* **23**, 4911 (1982).
- ⁶⁾ Aminosäuresynthesen mit Brombrenztraubensäure-ester-oxim: *T. L. Gilchrist*, *D. A. Lingham* und *T. G. Roberts*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1089.
- ⁷⁾ *P. A. Grieco*, *S. Gilman* und *M. Nishizawa*, *J. Org. Chem.* **41**, 1485 (1976).
- ⁸⁾ Es gelang jedoch nicht, die drei Acetylgruppen unter Bildung des freien Clionamids abzuspalten, dessen Isolierung auch aus dem biologischen Substrat nicht möglich war⁴⁾.
- ⁹⁾ *U. Schmidt* und *A. Lieberknecht*, *Angew. Chem.* **95**, 575 (1983); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **22**, 550 (1983).
- ¹⁰⁾ *H. Plieninger*, *Chem. Ber.* **88**, 370 (1955).

[150/84]