

- Perun, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *143*, 44.
- [15] a) B. Weidmann, Patent DE 87-3742474, 1987; b) B. Weidmann, Patent DE 3841319, 1989.
- [16] J. J. Plattner, P. A. Marcotte, H. D. Kleinert, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2277.
- [17] a) S. Thaisrivongs, D. T. Pals, D. W. Harris, W. M. Kati, S. R. Turner, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2088; b) G. J. Hanson, J. S. Baran, H. S. Lowrie, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *160*, 1.
- [18] A. Vedani, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 701.
- [19] A. Widmer, *Interner Bericht, Sandoz AG*, 1987.
- [20] E. Pfenninger hat später eine Synthese des 'richtigen' Hydroxyethylen-Isosteren für Phe-His entwickelt. Persönliche Mitteilung, *Sandoz*, 1990.
- [21] M. Bodanszky, A. Bodanszky, 'The Practice of Peptide Synthesis', Springer-Verlag, Berlin, 1984, S. 145.
- [22] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, W. M. Kati, S. R. Turner, L. M. Thomasco, W. Watt, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2080.
- [23] J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3363.
- [24] K. E. Pfizner, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661.
- [25] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [26] R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460.
- [27] A. H. Fray, R. L. Kaye, E. F. Kleinman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4828.
- [28] E. Pfenninger, B. Weidmann, A. Stoll, Patent GB 86-19182, 1986.
- [29] D. B. Darnon, D. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6439.
- [30] a) B. Weidmann, Patent DE 3815913, 1988; b) B. Weidmann, Patent WO 8910917 A2, 1989.
- [31] J. M. Wood, N. Gulati, P. Forgiarini, W. Fuhrer, K. G. Hofbauer, *Hypertension* **1985**, *7*, 797.
- [32] D. T. Pals, S. Thaisrivongs, J. A. Lawson, W. M. Kati, S. R. Turner, G. L. DeGraa, D. W. Harris, G. A. Johnson, *Hypertension* **1986**, *8*, 1105; M. DeClaviere, C. Cazaubon, C. Lacour, D. Msato, J. P. Gagnol, G. Evin, P. Corvol, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1985**, *7* (Suppl. 4), 58; M. Tree, B. Atrash, B. Donovan, A. Hallett, M. Hughes, A. F. Lever, J. Morton, J. Sueiras-Dias, *J. Hypertension* **1985**, *3*, 13.
- [33] J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.
- [34] a) F. Cumin, D. Le-Nguyen, B. Castro, J. Menard, P. Corvol, *Biochem. Biophys. Acta* **1987**, *258*, 413; b) F. Cumin, D. Nisato, J.-P. Ganol P. Corvol, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1987**, *10* (Suppl. 7), 102.
- [35] J. P. Evenou, B. Weidmann, E. Pfenninger, R. Metternich, H. Wagner, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 765.
- [36] a) A. Hagenbach, R. Metternich, E. Pfenninger, B. Weidmann, Patent DE 87-3701526, 1987; b) A. Hagenbach, R. Metternich, E. Pfenninger, B. Weidmann, Patent DE 3800591 A1; c) M. G. Bock, R. M. DiParrodo, B. E. Evans, R. M. Freidinger, K. E. Rittle, L. S. Payne, J. Boger, W. L. Whitter, B. I. LaMont, E. H. Ulm, E. H. Blaine, T. W. Schorn, D. F. Veber, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1918; d) G. L. Bundy, D. T. Pals, J. A. Lawson, S. J. Couch, M. F. Lipton, M. A. Mauragis, *ibid.* **1990**, *33*, 2276.
- [37] R. H. Bradbury, J. S. Major, A. A. Oldham, J. E. Rivett, D. A. Roberts, A. M. Slater, D. Timms, D. Waterson, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2335.
- [38] a) M. de Gasparo, F. Cumin, J. Nussberger, T. T. Guyenne, J. M. Wood, J. Menard, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *27*, 587; b) X. Jeunemaitre, J. Menard, J. Nussberger, T. T. Guyenne, H. R. Brunner, P. Corvol, *Am. J. Hypertens.* **1989**, *2*, 819.

Chimia 45 (1991) 376-378
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Bildung 12- bis 40-gliedriger Oligolide aus enantiomerenreinen 3-Hydroxybuttersäure-Derivaten – Bausteine für eine 2₁- und eine 3₁-Helix

Hans-Martin Müller, Max Dobler, Peter Zbinden und Dieter Seebach*

Abstract. Trimeric, tetrameric, and pentameric oligolides are formed preferentially from (*S*)- β -butyrolactone, or from methyl (*R*)-3-hydroxybutanoate, upon prolonged treatment with catalytic amounts of tetraoxadistannacyclodecane (*Shanzer's* macrolactonization catalyst) in refluxing xylene. The crystal structure of the tetramer is described. Substructures of the larger folded oligolides are used for the construction of a left-handed 2₁-helix, as found in the biopolymer PHB, and a heretofore unknown right-handed 3₁-helix.

In zwei früheren Arbeiten [1] haben wir über die Isolierung von Oligoliden aus fünf bis sieben 3-Hydroxybuttersäure-Einheiten aus Makrolaktonisierungsansätzen nach *Yamaguchi* [2] und *Shanzer* [3] berichtet. Wir äusserten den Verdacht, dass Oligolide aus weniger als fünf Einheiten, die wir damals nicht entdeckten, sich eher aufgrund kinetischer als thermodynamischer Effekte nicht bilden.

Wie wir jetzt fanden, werden nach den genannten Methoden mit (*S*)- β -Butyrolacton (1/ kat. 2) [4], (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und dem zugehörigen Methylester [5]

*Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie,
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

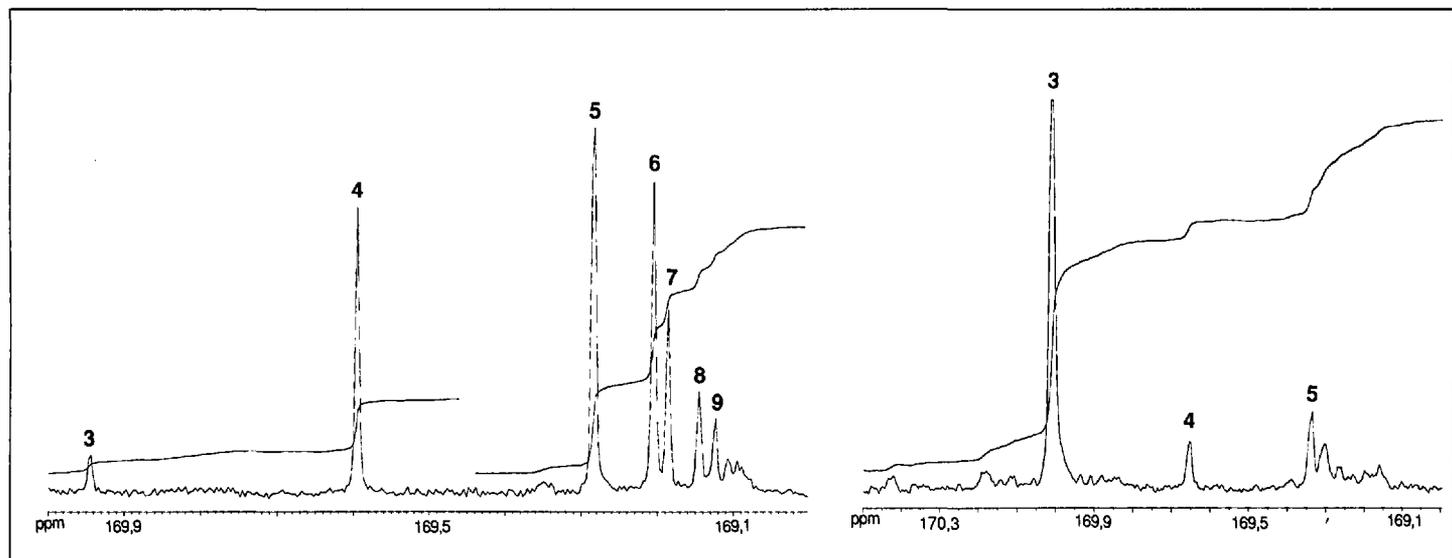


Fig. 1. ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) der Carbonyl-Region von Oligolid-Gemischen. Messbedingungen: *invers-gated*-Experiment mit einer Relaxationsverzögerung von 3 s, einer Aquisitionszeit von 3.2 s und einem Pulswinkel von 45°. Links: Rohprodukt des im Schema beschriebenen Ansatzes. Rechts: Rohprodukt einer analogen Reaktion in siedendem Xylol (114 h) statt Benzol.

- Perun, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *143*, 44.
- [15] a) B. Weidmann, Patent DE 87-3742474, 1987; b) B. Weidmann, Patent DE 3841319, 1989.
- [16] J. J. Plattner, P. A. Marcotte, H. D. Kleinert, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2277.
- [17] a) S. Thaisrivongs, D. T. Pals, D. W. Harris, W. M. Kati, S. R. Turner, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2088; b) G. J. Hanson, J. S. Baran, H. S. Lowrie, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *160*, 1.
- [18] A. Vedani, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 701.
- [19] A. Widmer, *Interner Bericht, Sandoz AG*, 1987.
- [20] E. Pfenninger hat später eine Synthese des 'richtigen' Hydroxyethylen-Isosteren für Phe-His entwickelt. Persönliche Mitteilung, *Sandoz*, 1990.
- [21] M. Bodanszky, A. Bodanszky, 'The Practice of Peptide Synthesis', Springer-Verlag, Berlin, 1984, S. 145.
- [22] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, W. M. Kati, S. R. Turner, L. M. Thomasco, W. Watt, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2080.
- [23] J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3363.
- [24] K. E. Pfizner, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5661.
- [25] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [26] R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460.
- [27] A. H. Fray, R. L. Kaye, E. F. Kleinman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4828.
- [28] E. Pfenninger, B. Weidmann, A. Stoll, Patent GB 86-19182, 1986.
- [29] D. B. Darnon, D. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6439.
- [30] a) B. Weidmann, Patent DE 3815913, 1988; b) B. Weidmann, Patent WO 8910917 A2, 1989.
- [31] J. M. Wood, N. Gulati, P. Forgiarini, W. Fuhrer, K. G. Hofbauer, *Hypertension* **1985**, *7*, 797.
- [32] D. T. Pals, S. Thaisrivongs, J. A. Lawson, W. M. Kati, S. R. Turner, G. L. DeGraa, D. W. Harris, G. A. Johnson, *Hypertension* **1986**, *8*, 1105; M. DeClaviere, C. Cazaubon, C. Lacour, D. Msato, J. P. Gagnol, G. Evin, P. Corvol, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1985**, *7* (Suppl. 4), 58; M. Tree, B. Atrash, B. Donovan, A. Hallett, M. Hughes, A. F. Lever, J. Morton, J. Sueiras-Dias, *J. Hypertension* **1985**, *3*, 13.
- [33] J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2305.
- [34] a) F. Cumin, D. Le-Nguyen, B. Castro, J. Menard, P. Corvol, *Biochem. Biophys. Acta* **1987**, *258*, 413; b) F. Cumin, D. Nisato, J.-P. Ganol P. Corvol, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1987**, *10* (Suppl. 7), 102.
- [35] J. P. Evenou, B. Weidmann, E. Pfenninger, R. Metternich, H. Wagner, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 765.
- [36] a) A. Hagenbach, R. Metternich, E. Pfenninger, B. Weidmann, Patent DE 87-3701526, 1987; b) A. Hagenbach, R. Metternich, E. Pfenninger, B. Weidmann, Patent DE 3800591 A1; c) M. G. Bock, R. M. DiParrodo, B. E. Evans, R. M. Freidinger, K. E. Rittle, L. S. Payne, J. Boger, W. L. Whitter, B. I. LaMont, E. H. Ulm, E. H. Blaine, T. W. Schorn, D. F. Veber, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1918; d) G. L. Bundy, D. T. Pals, J. A. Lawson, S. J. Couch, M. F. Lipton, M. A. Mauragis, *ibid.* **1990**, *33*, 2276.
- [37] R. H. Bradbury, J. S. Major, A. A. Oldham, J. E. Rivett, D. A. Roberts, A. M. Slater, D. Timms, D. Waterson, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2335.
- [38] a) M. de Gasparo, F. Cumin, J. Nussberger, T. T. Guyenne, J. M. Wood, J. Menard, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *27*, 587; b) X. Jeunemaitre, J. Menard, J. Nussberger, T. T. Guyenne, H. R. Brunner, P. Corvol, *Am. J. Hypertens.* **1989**, *2*, 819.

Chimia 45 (1991) 376-378
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Bildung 12- bis 40-gliedriger Oligolide aus enantiomerenreinen 3-Hydroxybuttersäure-Derivaten - Bausteine für eine 2₁- und eine 3₁-Helix

Hans-Martin Müller, Max Dobler, Peter Zbinden und Dieter Seebach*

Abstract. Trimeric, tetrameric, and pentameric oligolides are formed preferentially from (*S*)- β -butyrolactone, or from methyl (*R*)-3-hydroxybutanoate, upon prolonged treatment with catalytic amounts of tetraoxadistannacyclodecane (*Shanzer's* macrolactonization catalyst) in refluxing xylene. The crystal structure of the tetramer is described. Substructures of the larger folded oligolides are used for the construction of a left-handed 2₁-helix, as found in the biopolymer PHB, and a heretofore unknown right-handed 3₁-helix.

In zwei früheren Arbeiten [1] haben wir über die Isolierung von Oligoliden aus fünf bis sieben 3-Hydroxybuttersäure-Einheiten aus Makrolaktonisierungsansätzen nach *Yamaguchi* [2] und *Shanzer* [3] berichtet. Wir äusserten den Verdacht, dass Oligolide aus weniger als fünf Einheiten, die wir damals nicht entdeckten, sich eher aufgrund kinetischer als thermodynamischer Effekte nicht bilden.

Wie wir jetzt fanden, werden nach den genannten Methoden mit (*S*)- β -Butyrolacton (1/ kat. 2) [4], (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und dem zugehörigen Methylester [5]

*Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie,
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

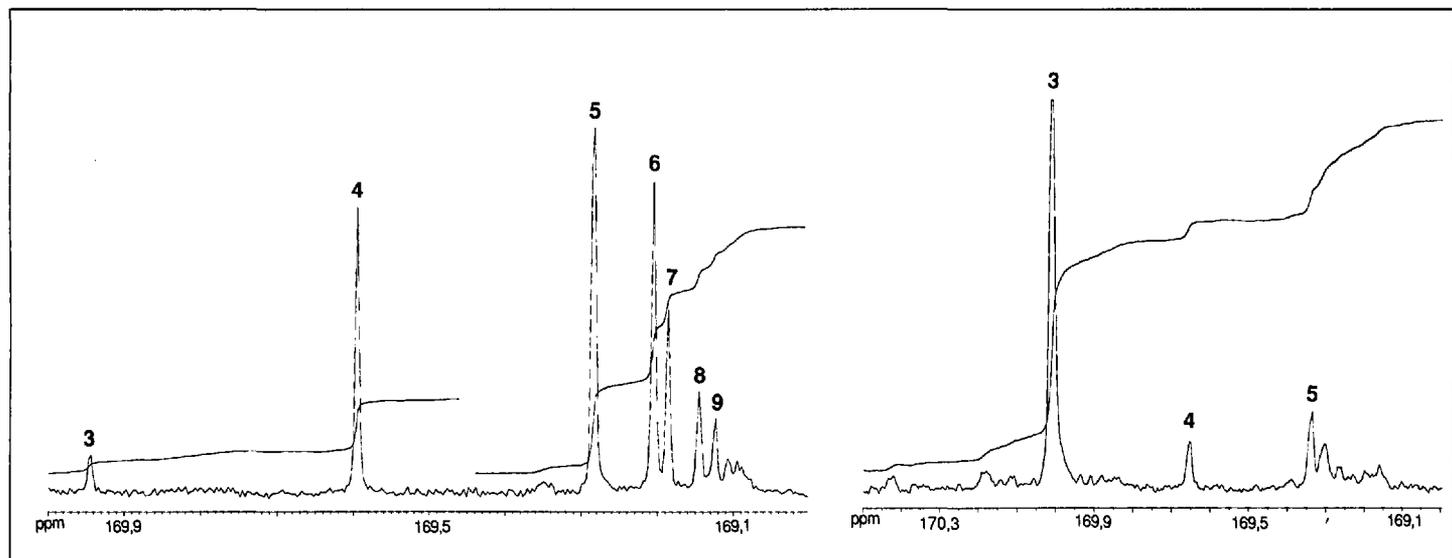
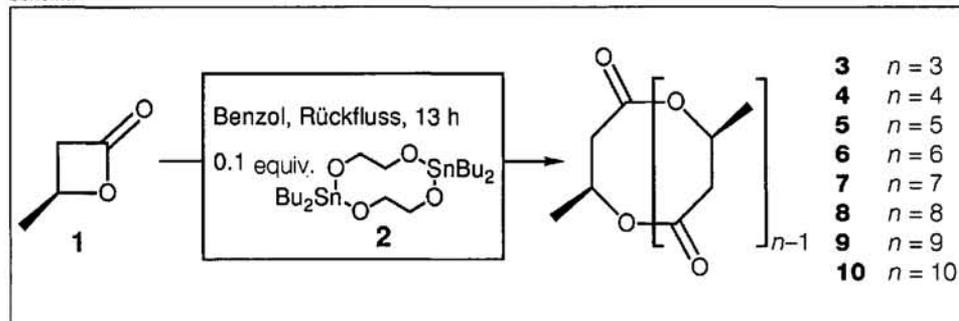


Fig. 1. ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) der Carbonyl-Region von Oligolid-Gemischen. Messbedingungen: *invers-gated*-Experiment mit einer Relaxationsverzögerung von 3 s, einer Aquisitionszeit von 3.2 s und einem Pulswinkel von 45°. Links: Rohprodukt des im Schema beschriebenen Ansatzes. Rechts: Rohprodukt einer analogen Reaktion in siedendem Xylol (114 h) statt Benzol.

Schema



Tab. 1. Aus dem im Schema angegebenen Ansatz mit 3 g (S)-β-Butyrolacton erhaltene Oligolid-Mengen. Die Auftrennung erfolgte durch klassische Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/AcOEt 20:12).

Oligolid	¹³ C-NMR-spektroskopisch bestimmtes Mol-Verhältnis ^{a)} Oligolid/5	Isolierte Menge [mg]; in Klammern ist das Mol-Verhältnis Oligolid/5 angegeben
3	0.18	47 ^{b)} (0.21)
4	0.73	214 ^{c)} (0.74)
5	1.00	357 ^{b)} (1.00)
6	0.56	274 ^{c)} (0.63)
7	0.25	136 (0.27)
8	0.17	113 (0.20)
9	0.10	61 (0.09)
10	-	11 (0.02)

^{a)} Quantitative Bestimmung der Carbonyl-C-Signale zwischen 169 und 171 ppm gemäss den Messbedingungen in Fig. 1.
^{b)} Als Mischfraktion von 3 und 5; Verhältnis aus ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) abgeleitet. Trennung durch Chromatographie an SiO₂ mit Toluol/Et₂O 3:1 möglich.
^{c)} Als Mischfraktion von 4 und 6; Verhältnis aus ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) abgeleitet. Trennung durch Kristallisation aus Et₂O/Pentan möglich.

als Edukten auch die Triolide **3** bzw. *ent-3* und die Tetrolide **4** bzw. *ent-4* gebildet und zwar in umso grösseren Mengen, je höher die Reaktionstemperatur und je länger die Reaktionszeit ist. Von entscheidender Bedeutung für die Optimierung der Reaktion war die ¹³C-NMR-Analytik: In den Hoch-

feldspektren erscheinen die ¹³C-Signale der Oligolid-Carbonyl-C-Atome als klar getrennte scharfe *Singulets* [6] (Fig. 1). Durch sorgfältige Chromatographie wurden die gebildeten Oligolide **3–10** der (all-S)-Reihe (Schema) in reiner Form isoliert (Tab. 1). In Tab. 2 sind einige physikalische Daten der

Tab. 2. Einige physikalische Daten von bisher isolierten Oligoliden aus (R)-3-Hydroxybuttersäure

Oligolid	Schmp. [°C]	[α] _D ²⁰ in CHCl ₃
<i>ent-3</i>	110.0–110.5	+33.9
<i>ent-4</i>	178.0–178.5	+14.7
<i>ent-5</i> ^{a)}	102.5–103.5	+6.7
<i>ent-6</i> ^{a)}	112.0–113.5	+7.3
<i>ent-7</i> ^{a)}	118–119	+1.2
<i>ent-8</i>	84–85	+3.1
<i>ent-9</i>	92.5–93.0	+0.8
<i>ent-10</i>	89.5–90.5	+0.5

^{a)} Schmp. und [α]_D²⁰ aus [1a].

aus (R)-3-Hydroxybuttersäure hergestellten und charakterisierten (all-R)-Oligolide zusammengestellt.

Vom Triolid *ent-3* [7], Pentolid *ent-5* und zwei Konformeren des Hexolids *ent-6* [1b] haben wir Röntgenstrukturen publiziert. Die Kristallstruktur des Tetrolids **4** ist in Fig. 2 gezeigt [8], sie weicht deutlich von der des entsprechenden Tetrolids aus 3-Hydroxypropionsäure ab [1b] [3]. Von den höheren Oligoliden ist es bisher gelungen, die Strukturen des Heptolids *ent-7* und zweier Konformerer des Octolids *ent-8* zu bestimmen. Sie bestehen alle aus gefalteten Ringen und enthalten als gemeinsame Strukturelemente die schon im *P21*-Hexolid [1b] (Fig. 3, oben) vorhandenen S-förmigen und Δ-förmigen Windungen, aus denen die in Fig. 3 unten gezeigten Helices konstruiert werden können [9]. Die 2₁-Helix hat einen Gang von ca. 5.9 Å und entspricht damit genau der aus Röntgenfaserbeugungsaufnahmen abgeleiteten linksgängigen Helix von Poly-(R)-3-hydroxybuttersäure (PHB) [10]. Die rechtsgängige 3₁-Helix mit einem Gang von ca. 8.4 Å und

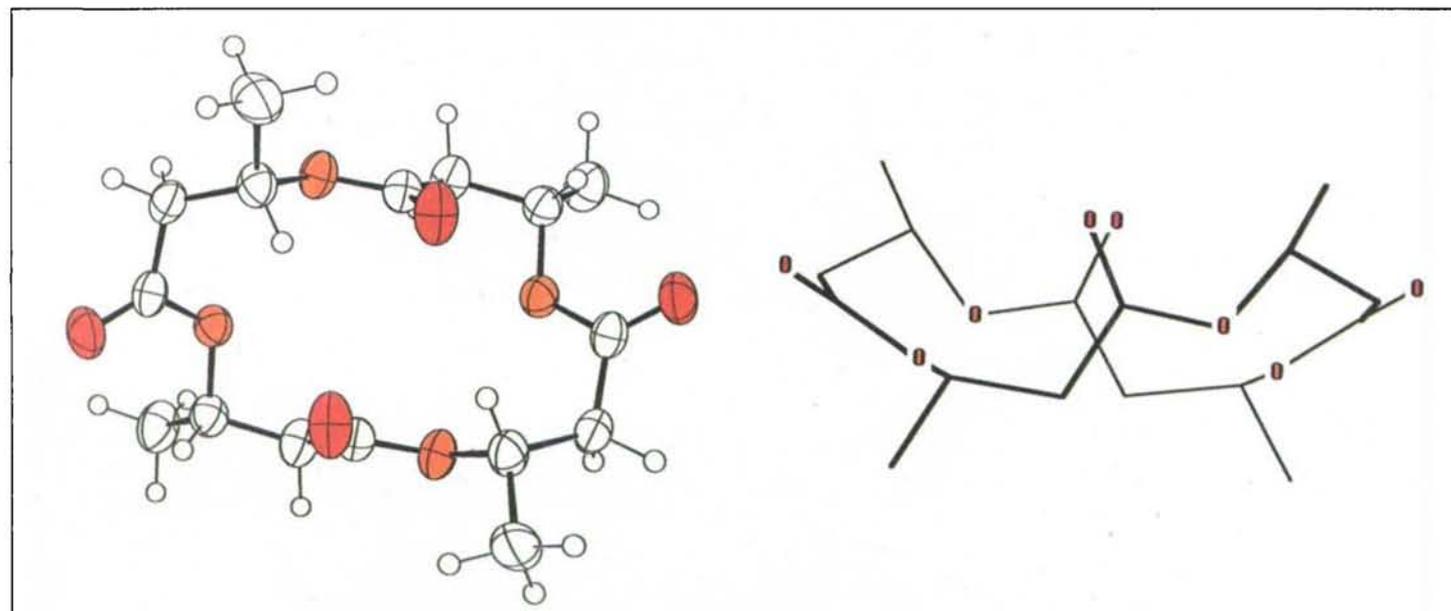


Fig. 2. ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur des Tetrolids **4** (links) und MacMoMo-generierte Ansicht senkrecht zur C₂-Achse durch die Mitte des 16Ringes (rechts)

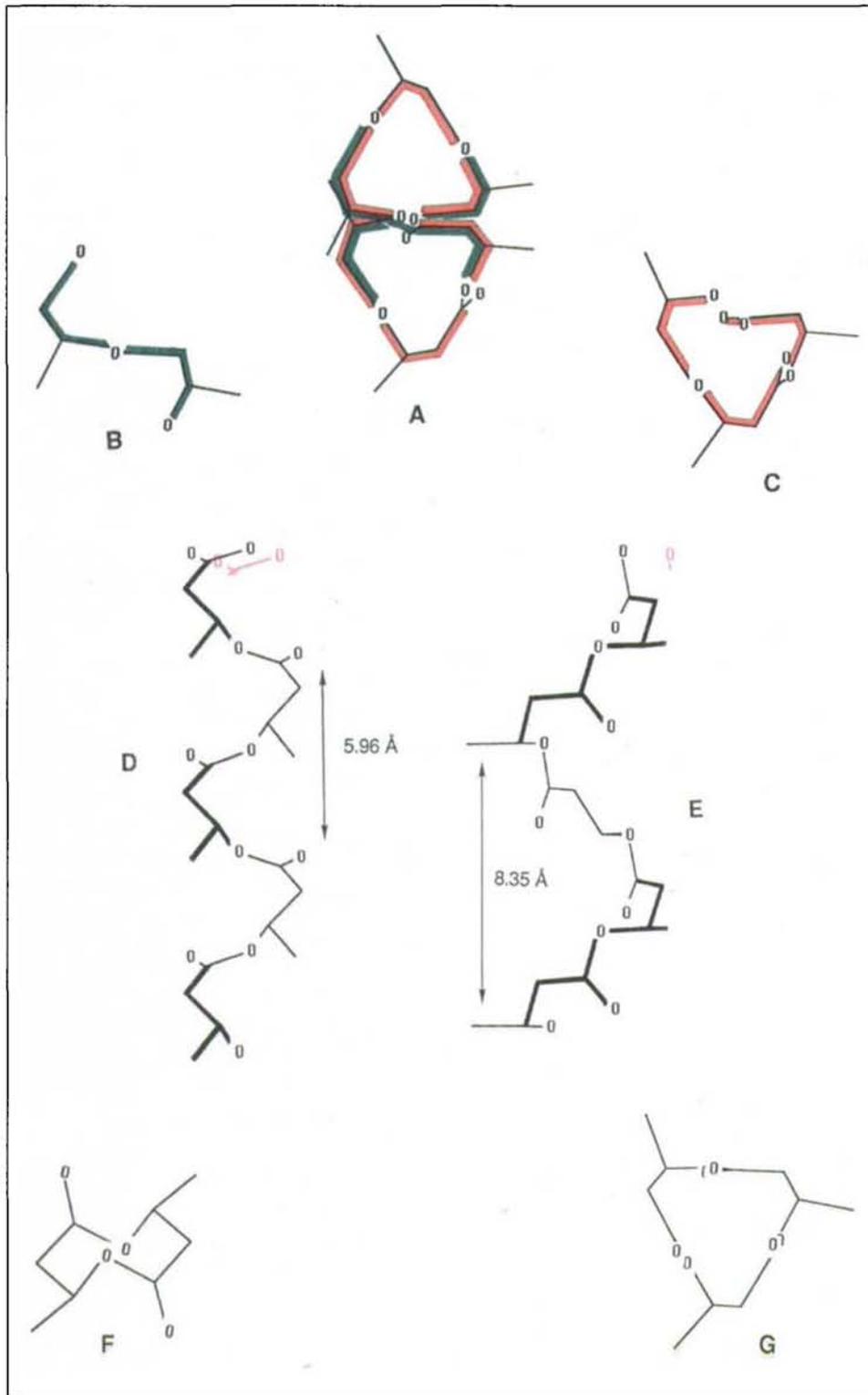


Fig. 3. MacMoMo-Ansicht des gefalteten Hexolids ent-6 [1b] (24-Ring aus sechs (R)-3-Hydroxybuttersäure-Einheiten) (A) mit dem S-förmigen (grün, s. B) und dem Δ-förmigen (rot, s. C) Strukturelement. Aus dem S-Fragment konstruierte 2₁-Helix (D) und aus dem Δ-Baustein erhaltene 3₁-Helix (E) mit den zugehörigen Projektionen (F bzw. G) entlang den Helix-Achsen.

entsprechend grösserem Innendurchmesser wurde bisher in festem PHB nicht entdeckt. Zurzeit sind wir dabei, mit den Parametern aus den Strukturen der gefalteten Oligomeren Helices mit noch grösserem Innenraum zu konstruieren, wie sie für Ionenkanäle durch Zellmembranen vorgeschlagen wurden, bei denen die äussere lipophile Hülle aus einer rechtsgängigen PHB-Helix besteht [11].

Eingegangen am 31. Oktober 1991

- [1] a) D. Seebach, U. Brändli, P. Schnurrenberger, M. Przybylski, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 155; b) D. Seebach, U. Brändli, H.-M. Müller, M. Dobler, M. Egli, M. Przybylski, K. Schneider, *ibid.* **1989**, *72*, 1704.
- [2] N. Yamaguchi, J. Inanga, H. Saeki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- [3] A. Shanzer, J. Libman, F. Frolov, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7339.
- [4] R. Breitschuh, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 216.
- [5] Die (R)-3-Hydroxybuttersäure wurde nach Yamaguchi [1a][2], der Methylester und (S)-β-Butyrolacton nach der Shanzer-Methode [16][3] in Benzol oder Xylol als Lsgm. in die Oligolid-Gemische übergeführt. Mit der Säure und dem Ester werden die (all-R)-konfigurierten Oligolide und mit dem Laktone die (all-S)-Makrolide erhalten. In keinem Fall konnten Oligolide mit einer oder mehreren entgegengesetzt konfigurierter Einheiten nachgewiesen werden.
- [6] Die ¹H-NMR-Spektren der höheren Oligolide gleichen sich stark [1a] und taugen nicht zur Analyse der Rohproduktgemische.
- [7] D. Seebach, H.-M. Müller, M. Bürger, D. Plattner, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [8] In einem Vortragsmanuskript wurde diese Struktur erstmals erwähnt: D. Seebach, Thirty-second National Organic Chemistry Symposium, The Division of Organic Chemistry of the American Chemical Society, June 16-20, 1991, Program and Abstracts, The University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA, S. 181-195.
- [9] Es ist nicht möglich, diese Strukturen im Rahmen der vorliegenden Kurzmitteilung zu beschreiben. Sie wurden von M. Dobler, W. Petter, D.A. Plattner und P. Zbinden bestimmt und werden in einer geplanten ausführlicheren Veröffentlichung diskutiert werden.
- [10] a) J. Cornibert, R. Marchessault, *J. Mol. Biol.* **1972**, *71*, 735; b) M. Yokouchi, Y. Chatani, H. Tadokoro, K. Teranishi, H. Tani, *Polymer* **1973**, *14*, 267.
- [11] a) R. Reusch, H. Sadoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 4176; b) R. Reusch, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1989**, *191*, 377.