

Falle des Sulfids **10** müßten die H_i-Atome bei $\delta \approx 5.3$ erscheinen, wie Vergleiche mit Cyclophan-Sulfiden, darunter **15**^[8], ergaben. Auch diese Befunde sprechen dafür, daß beim Sulfid **10** schon unterhalb 100°C eine Cope-Umlagerung zu **11** abläuft und daß **12** durch photochemische Desulfurierung von **11** entsteht^[9]. Offenbar reicht bereits die vergleichsweise niedrige Ringspannung eines elfgliedrigen [3.2]Metacyclophans aus, um das Gleichgewicht der Cope-Umlagerung auf die Seite des größeren, weniger gespannten 15gliedrigen Rings zu verlagern.

Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte der Cope-Umlagerung läßt sich deren Konfiguration (*meso*, *d,l*) nicht sicher ableiten, da Vergleiche mit bekannten offenkettigen Biallyl-Systemen wegen der stark unterschiedlichen konformativen Möglichkeiten schwierig sind. Molekülmodellbetrachtungen legen nahe, daß bei der Größe des Rings von 11 beide Diastereomere (*meso* und *d,l*) in Frage kommen.

Tabelle 1. Analytische Daten der neuen Verbindungen, die alle passende hochauflöste Massenspektren und C,H-Analysen gaben.

Verbin-dung	Fp [°C]	¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃ /TMS) [δ-Werte]
3	92	7.26–7.2 (m, 9 Aryl-H und 2 =CH)
4	Öl	5.28 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1 –CH), 6.3 (dd, <i>J</i> =16 und 6 Hz, 1 =CH), 6.66 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 =CH), 7.08–8.1 (m, 9 Aryl-H)
5	71	5.81 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1 –CH), 6.66 (m, 2 =CH), 7.17–7.68 (m, 9 Aryl-H)
6	Öl	3.82 (m, 2 –CH), 6.2, 6.41 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.93–7.53 (m, 18 Aryl-H)
7	Öl	3.95 (m, 2 –CH), 6.24, 6.5 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 7.05–7.88 (m, 18 Aryl-H), 9.93, 10.0 (2 s, 2 CHO)
8	40	3.85 (m, 2 –CH), 4.33 (m, 2 CH ₂ OH, 4H), 6.24, 6.44 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.88–7.42 (m, 18 Aryl-H)
9	Öl	3.84 (m, 2 –CH), 4.33 (m, 2 CH ₂ Br, 4H), 6.22, 6.44 (m, 4 =CH, <i>meso/d,l</i> -Form), 6.95–7.38 (m, 18 Aryl-H)
11	48	3.55 (s, 4 H, CH ₂ –S–CH ₂), 3.80 (m, 2 –CH), 6.44 (m, 4 =CH), 7.05–7.55 (m, 18 Aryl-H)
12 [a]	170	2.33, 3.1 (AB, 4 H, CH ₂ –CH ₂ , <i>J_{AB}</i> =9 Hz), 3.55 (dd, <i>J</i> =9 und 3 Hz, 2 H), 5.7 (s, 2 H), 5.8 (m, 2 –CH), 6.05 (d, 2 =CH, <i>J</i> =15 Hz), 6.84–7.26 (m, 18 Aryl-H)
15 [b]	193	3.1 (m, 2 H, –CH), 3.48, 3.69 (AB, 4 H, <i>J_{AB}</i> =14 Hz), 3.52, 3.88 (AB, 4 H, <i>J_{AB}</i> =14 Hz), 5.35 (s, 2 H), 6.46 (m, 4 =CH), 7.05–7.44 (m, 16 Aryl-H)

Damit ist erstmals experimentell belegt, daß die Cope-Umlagerung nicht nur durch die Ringspannung von Drei- und Vierringen („Kleinring-Spannung“), sondern auch durch die mittelgroßen Ringe unter milden Bedingungen in Richtung des weniger gespannten Produkts getrieben werden kann. Es gilt nun, das Synthesepotential dieser Ringerweiterungsreaktion (um vier Ringglieder) auszuloten. Durch die Möglichkeit, Konformationen im Grund- und Übergangszustand zu fixieren, ergeben sich neue mechanistische Aspekte für sigmatrope Reaktionen.

Eingegangen am 7. Juli,
veränderte Fassung am 21. Juli 1986 [Z 1847]

- [1] Übersicht: G. Maier: *Valenzisomerisierungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1972. Vgl. hierzu: W. R. Roth, F.-G. Klärner, W. Grimme, H. G. Köser, R. Busch, B. Muskulus, R. Breuckmann, B. P. Scholz, H.-W. Lennartz, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2717, zit. Lit.
 - [2] F. Vögtle, N. Eisen, P. Mayenfels, F. Knoch, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 695.
 - [3] Aufgrund von früheren Studien und den angewendeten Bedingungen können wir Allylumlagerungen dieser Verbindungen ausschließen: D. Brombach, *Dissertation*, Universität Würzburg 1977; vgl. [4c].

- [a] F. Vögtle, E. Goldschmidt, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1; b) die Aktivierungsparameter von Tetraarylbiaryl-Verbindungen betragen: $E_A = 127$ kJ/mol, $\Delta G^+ = 127$ kJ/mol, $\Delta H^+ = 124$ kJ/mol, $\Delta S^+ = -8.5$ J/K mol. Siehe c) D. Brombach, F. Vögtle, *Synthesis* 1977, 800.

[5] W. Kißener, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 794.

[6] Diese Bedingungen gelten für die gesamte Verdünnungsprinzip-Reaktion (9 → 11). Dabei wurde die Bis(brommethyl)-Verbindung 9 (2.00 mmol) in 250 mL Benzol mit Na₂S·9H₂O in 250 mL Ethanol aus je einem Tropftrichter innerhalb von 8 h zu 1.2 L siedendem Benzol/Ethanol (2.5 : 1), das 1.00 mmol Cs₂CO₃ enthielt, getropft. Das Edukt 9 reagierte dabei, nach unseren Erfahrungen mit ähnlichen Reaktionen, innerhalb weniger Minuten zum cyclischen Sulfid. Für eine nennenswerte Cope-Umlagerung des offenkettigen Edukts 9 reichen weder Zeit noch Temperatur aus [4b]. Das anfangs gebildete [3.2]Phan 10 ist den Reaktionsbedingungen jedoch längere Zeit ausgesetzt, so daß für dessen Cope-Umlagerung hinreichend Zeit bleibt.

[7] K.-H. Duchêne, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 885, zit. Lit.

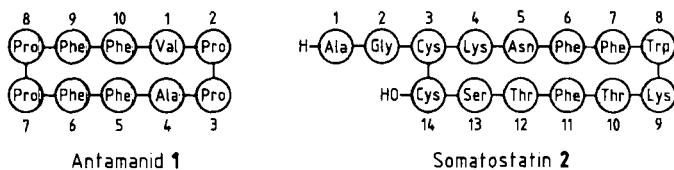
[8] Das Bis-sulfid 15 wurde durch Umsetzung der entsprechenden Tetraakis(brommethyl)-Verbindung mit Na₂S·9H₂O/Cs₂CO₃ in Benzol/Ethanol (2 : 1) in einer Verdünnungsprinzip-Reaktion erhalten, vgl. [2]; Ausbeute: 36%; Daten siehe Tabelle 1.

[9] 12 wurde inzwischen auch durch direkte Phenyllithium-Cyclisierung aus der Bis(brommethyl)-Verbindung 9 bei 80°C in 5% Ausbeute erhalten; auch diese Strukturänderung erklärt sich aus einer intermediären Cope-Umlagerung.

Konformativ Voraussetzungen für die in-vitro-Inhibierung der Cholataufnahme in Hepatocyten durch cyclische Antamanid- und Somatostatin-Analoga**

**Von Horst Kessler*, Mechtilde Klein, Arndt Müller,
Klaus Wagner, Jan Willem Bats, Kornelia Ziegler und
Max Frimmer**

Es ist lange bekannt^[1], daß Leberzellen durch Antamanid 1^[2] gegen Gifte wie Ethanol, Dimethylsulfoxid (DMSO), Cysteamin oder Phalloidin^[3], einem Gift aus dem grünen Knollenblätterpilz, geschützt werden. In den letzten Jahren wurde auch für Somatostatin 2^[4], ein natürliches Peptidhormon, ein ähnlicher cytoprotektiver Effekt gefunden^[5]. Biochemische in-vitro-Untersuchungen mit 1



und 2 sowie mit Derivaten davon haben gezeigt, daß die Ursache der biologischen Wirkung in der Hemmung eines Transportsystems besteht, das für die Weiterleitung von Cholat aus dem Blut in die Galle, aber auch für die Entfernung von Giftstoffen aus dem Blut durch Ausscheidung über die Galle verantwortlich ist^[6]. Auf der Suche nach einer gemeinsamen strukturellen Ursache für die Aktivität von Antamanid und Somatostatin fanden wir, daß cycli-

- [*] Prof. Dr. H. Kessler, M. Klein, Dr. A. Müller,
 K. Wagner, J. W. Bats
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50
 Dr. K. Ziegler, Prof. Dr. M. Frimmer
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie
 Mehrzweckinstitut der Universität
 Frankfurter Straße, D-6300 Gießen
 [**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen In-
 Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

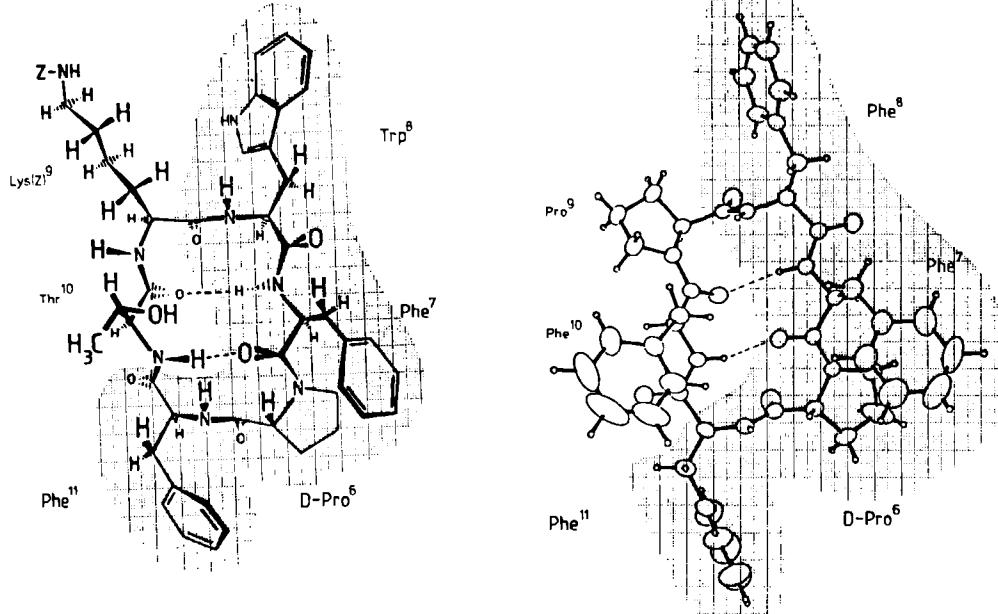


Abb. 1. Konformation von *cyclo*(-Phe-Thr-Lys(Z)-Trp-Phe-D-Pro-) 3 in DMSO (links) und *cyclo*(-Phe-Phe-Pro-Phe-Phe-D-Pro) 5 im Kristall (rechts).

sche Peptide, die die varierte Retro-Sequenz 6–11 von Somatostatin enthalten, stark cytoprotektiv sind^[6]. Abbildung 1 (links) zeigt die bevorzugte Konformation des bisher wirksamsten Peptides

cyclo(-Phe-Thr-Lys(Z)-Trp-Phe-D-Pro-) 3

(Z = Benzoyloxycarbonyl) in DMSO, die mit zweidimensionalen NMR-Methoden ermittelt wurde^[7].

Der Vergleich mehrerer cyclischer Peptide ergab, daß eine konstitutionelle Voraussetzung für cytoprotektive Wirkung in der benachbarten Anordnung zweier aromatischer Aminosäuren liegt, wobei es besonders günstig ist, wenn entweder L-Prolin dieser Sequenz voransteht, oder ein D-Prolin folgt (Tabelle 1). Es war daher nicht überraschend, daß auch das aus Leinsamenöl isolierte Cyclolinopeptid A^[8] 4 (Tabelle 1), für das unseres Wissens bisher keine biologische Wirkung gefunden wurde, die Aufnahme von Cholat in Hepatocyten hemmt.

Tabelle 1. 50proz. Inhibition der Cholataufnahme isolierter Hepatocyten durch Cyclopeptide [6].

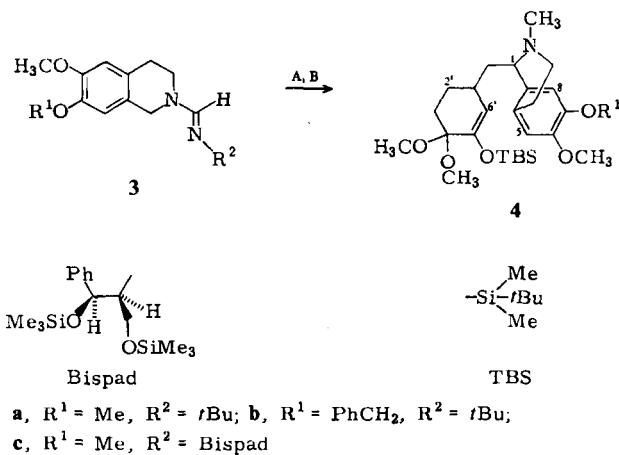
Nr. Peptid	Name	Konzen-tration [μM]
2	H-Ala—Gly—Cys—Lys—Asn—Phe→Phe→Trp HO—Cys—Ser—Thr—Phe—Thr—Lys	Somatostatin 220
	Pro→Phe→D-Trp Phe—Thr—Lys	„Veber-Peptid“ 100
1	Phe—Pro—Pro→Phe→Phe Phe—Ala—Pro—Pro—Val	Antamanid 8
4	Val—Pro—Pro→Phe→Phe Leu—Ile—Ile—Leu	Cyclolino-peptid A 3
5	D-Pro—Phe—Phe Phe—Phe—Pro	„PFF“ 3
3	D-Pro—Phe—Thr Phe—Trp—Lys(Z)	„008“ 1.5

Neben der Sequenzhomologie ist aber auch die räumliche Struktur für das Auslösen des biologischen Effektes entscheidend^[9]. Um konformative Voraussetzungen zu finden, wurde das zu Antamanid und Cyclolinopeptid A sequenzhomologe Peptid *cyclo*(-Pro-Pro-Phe-Phe-Gly-) synthetisiert und dessen Konformation in Lösung untersucht^[10]. Die räumliche Anordnung des Gerüstes und der Seitenketten der beiden Phenylalanin-Reste unterscheidet sich stark von der der obengenannten Cyclopeptide^[11, 12], und erwartungsgemäß zeigt das Cyclopentapeptid keine cytoprotektive Aktivität. Das ebenfalls zu Antamanid sequenzhomologe Peptid *cyclo*(-Phe-Phe-Pro-Phe-Phe-D-Pro-) 5 zeigt im Kristall^[13] eine Konformation, die in weiten Bereichen mit derjenigen von 3 in Lösung übereinstimmt (Abb. 1, rechts). Somit erfüllt dieses Peptid bezüglich Konstitution und Konformation die Voraussetzungen für biologische Aktivität; tatsächlich beobachtet man eine starke Inhibition der Cholataufnahme von Hepatocyten in Gegenwart von 5 (Tabelle 1). Es besteht daher guter Grund, den für die biologische Aktivität verantwortlichen Teil in dem in Abbildung 1 schraffierten Bereich der Moleküle 3 und 5 zu lokalisieren. Computergestütztes Modellieren der Molekülstrukturen wird zeigen, ob sich die experimentell bestimmten Konformationen anderer, den Hepatocytenkanal beeinflussender Verbindungen in diesem Bereich decken.

Eingegangen am 27. Juni,
veränderte Fassung am 10. Juli 1986 [Z 1835]

- [1] M. Frimmer, E. Petzinger, *Arzneim.-Forsch.* 25 (1975) 1423.
- [2] T. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheym, J. Faesel, J. X. de Vries, W. Konz, A. Prox, J. Schmid, *Angew. Chem.* 80 (1968) 209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 204.
- [3] T. Wieland, *Int. J. Pept. Protein Res.* 22 (1983) 257.
- [4] S. Raptis, J. Rosenthal, J. E. Gerich (Hrsg.): *Proc. 2. Int. Symp. Somatostatin* (1.–3. Juni 1981, Athen, Griechenland), Attempto Verlag, Tübingen 1984.
- [5] S. Szabo, K. H. Usadel, *Experientia* 38 (1982) 254.
- [6] K. Ziegler, M. Frimmer, H. Kessler, I. Damm, V. Eiermann, S. Koll, J. Zarbock, *Biochim. Biophys. Acta* 845 (1985) 86.
- [7] H. Kessler, C. Griesinger, S. Koll, K. Wagner, unveröffentlicht.

- [8] H. P. Kaufmann, A. Tobschirbel, *Chem. Ber.* 92 (1959) 2805; A. Prox, F. Weygand, *Peptides. Proc. 8. Eur. Pept. Symp.*, Noordwijke, Niederlande 1966, S. 158.
[9] H. Kessler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 512.
[10] H. Kessler, A. Müller, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
[11] A. Müller, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main 1986.
[12] M. Gehre, *Diplomarbeit*, Universität Frankfurt am Main 1986.
[13] Kristallstrukturanalyse von **5** · 2CH₃OH · H₂O; triklin, Raumgruppe P1; $a = 7.370(1)$, $b = 13.092(3)$, $c = 13.544(3)$ Å, $\alpha = 66.85(2)$, $\beta = 75.05(2)$, $\gamma = 76.07(2)$ °; $V = 1146.6(3)$ Å³; $Z = 1$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.253$ g/cm³; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer; Mo_{Kα}-Strahlung, Halbkugel bis $2\theta = 54$ °, 4941 unabhängige Reflexe mit $I > \sigma(I)$; Strukturbestimmung mit direkten Methoden; Wasserstoffpositionen an dem Kohlenstoffgerüst berechnet, alle anderen aus Differenz-Fourier-Synthese; Strukturverfeinerung bis $R(F) = 0.047$; SDP-Programmsystem. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51982, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.

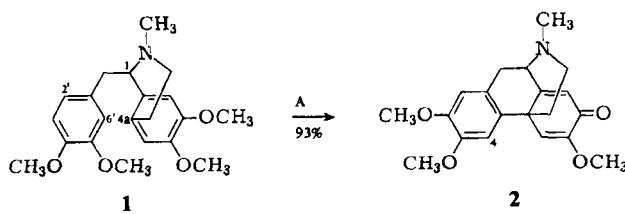


Schema 2. A) LiNiPr₂, -78°C; B) **7**, -78°C. Ausbeuten: **4a**: 71%; **4b**: 79%; **4c**: 81%.

Totalsynthese von *rac*-Salutaridin und Sinoacutin ((–)-Salutaridin), ein neuer Weg zum Morphingerüst**

Von Wolfgang Ludwig und Hans J. Schäfer*

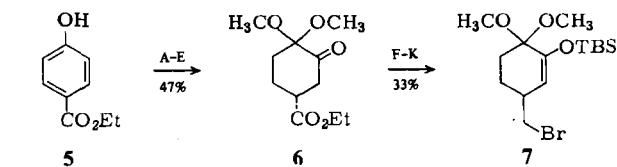
Morphin hat trotz seiner suchtauslösenden Nebenwirkung erhebliche Bedeutung als Analgeticum^[1]. Es wird aus *Papaver somniferum* gewonnen; daneben gibt es leistungsfähige Totalsynthesen für das Morphingerüst mit unterschiedlichen Strategien^[2–6]. Unter diesen ist die anodische Kupplung des 1-Benzyltetrahydroisoquinolins **1** recht attraktiv^[4]. Aus sterischen und elektronischen Gründen entstehen hier allerdings Morphinandienone vom Flavinantin-Typ **2**, die sich wegen der fehlenden 4-Hydroxygruppe nicht in Morphinderivate umwandeln lassen. Versuche, die C6'-C4a-Kupplung von **1** durch Blockierung der C2'-Position mit Halogen^[4a], Nitro^[7] oder *N*-Acetylarnino-Substituenten^[7] zu erreichen, schlugen fehl^[8] (Schema 1).



Schema 1. A) 0.1 M LiClO₄, CH₃CN/H₂O/NaHCO₃ (99.5 : 0.5 : 2), Elektrolyse an Pt-Elektroden.

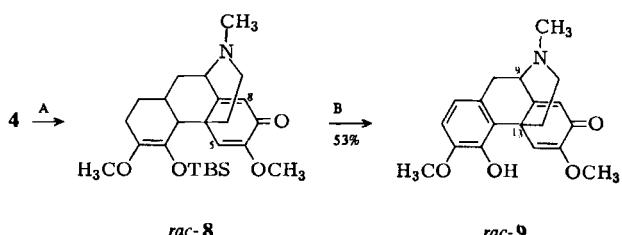
Die selektive C6'-Verknüpfung gelang uns jetzt, angeregt durch Arbeiten von Evans et al.^[9] durch säurekatalysierte Cyclisierung von **4**. In **4** ist nur C6' reaktiv, weil der 1-Benzyl- gegen einen Tetrahydrobenzylrest ausgetauscht wurde.

4 ist in konvergenter Synthese aus **7** und C1-lithiertem **3** zugänglich (Schema 2). Das Bromid **7** wird über 11 Stufen in 15% Ausbeute aus *p*-Hydroxybenzoësäureethylester **5** über den Ketoester **6** erhalten (Schema 3). Die Formamidine **3a** bzw. **3b** lassen sich in 61% bzw. 27% Ausbeute aus β -(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin bzw. Vanillin darstellen (**3c** siehe unten).



Schema 3. A) H₂, Raney-Ni, 110 bar, EtOH, 160°C; B) Na₂Cr₂O₇, H₂SO₄, Ether/H₂O; C) HCl(OMe)₂, MeOH, kat. TosOH; D) *m*-Chlorperbenzoësäure, MeOH, 8–10°C; E) CrO₃ · 2C₅H₅N, CH₂Cl₂, 20°C; F) Me₃SiCH₂CO₂Et, kat. Bu₄N⁺F⁻, Tetrahydrofuran (THF), 20°C; G) LiAlH₄, Ether, 15°C; H) Hexamethyldisilazan, Me₃SiCl, *n*-Hexan; I) 1. LiNiPr₂, *t*BuMe₂SiCl, THF, -78°C; 2. H₂O, 0°C; J) MesCl, Et₃N, Ether; K) LiBr, Aceton.

Die Cyclisierung von **4** zu **8** gelang nach Variation der Reaktionsgrößen: Lewis-Säure (SnCl₄, BF₃ · Et₂O, AlCl₃, (CF₃CO)₂O/CF₃CO₂H), Säureäquivalente, Temperatur, Reaktionsdauer und Abgangsgruppe R¹. Am besten ist die Kombination 1.5 Äquivalente SnCl₄ bei 20°C, R¹ = PhCH₂ (= **4b**, Ausbeute 46% **8**) (Schema 4); mit R¹ = CH₃ (= **4a**) werden unter sonst gleichen Bedingungen nur 27% **8** erhalten. **8** ließ sich zu 53% *rac*-Salutaridin **9** dehydrieren, dessen spektroskopische Daten mit Literaturwerten^[10] übereinstimmen.



Schema 4. A) SnCl₄, CH₂Cl₂, 20°C; B) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon in siedendem Benzol.

rac-Salutaridin **9** ist damit in einer 15stufigen Totalsynthese in einer Gesamtausbeute von 3% erhältlich; **9** lässt sich über Codein^[11a] in Morphin^[11b] umwandeln.

Der beschriebene Weg ermöglicht ebenfalls die enantioselektive Synthese von Sinoacutin ((–)-Salutaridin)^[12]. Nach Meyers et al.^[13] lassen sich lithiierte Formamidine **3** mit chiralen Hilfsgruppen am Iminstickstoff in hoher Enantioselektivität zu (1*S*)-1-Alkyltetrahydroisoquinolinen alklylieren. Wir nutzten diese Reaktion zum Aufbau der (9*S*)- und (13*R*)-Konfiguration in (–)-Salutaridin. Dazu wurde 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin mit *N*'-Bispad-*N,N*-dimethylformamidin in **3c** (78%) umgewan-

[*] Prof. Dr. H. J. Schäfer, Dr. W. Ludwig
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.