

Fälle des Sulfids **10** müßten die H₁-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]Metacyclophanes aus, um das Gleichgewicht der Cope-Umlagerung auf die Seite des größeren, weniger gespannten 15gliedrigen Rings zu verlagern.

Aus den ¹H-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 hochaufgelöste Massenspektren und C,H-Analysen gaben.

| Verbindung | 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, 4 H), 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, 4 H), 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</i> _{AB} = 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</i> _{AB} = 14 Hz), 3.52, 3.88 (AB, 4 H, <i>J</i> _{AB} = 14 Hz), 5.35 (s, 2 H), 6.46 (m, 4 =CH), 7.05–7.44 (m, 16 Aryl-H) |

[a] ¹H-NMR bei 200 MHz. [b] ¹H-NMR bei 400 MHz.

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.

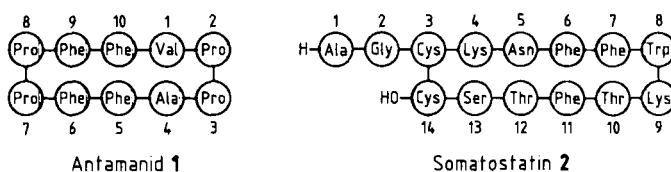
[3] Aufgrund von früheren Studien und den angewendeten Bedingungen können wir Allylumlagerungen dieser Verbindungen ausschließen: D. Brombach, *Dissertation*, Universität Würzburg 1977; vgl. [4c].

- [4] a) F. Vögtle, E. Goldschmidt, *Chem. Ber.* **109** (1976) 1; b) die Aktivierungsparameter von Tetraarylbiallyl-Verbindungen betragen: $E_A = 127$ kJ/mol, $\Delta G^\ddagger = 127$ kJ/mol, $\Delta H^\ddagger = 124$ kJ/mol, $\Delta S^\ddagger = -8.5$ 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 enthält, getropft. Das Edukt **9** reagiert 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.

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

Von Horst Kessler*, Mechthild 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 Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

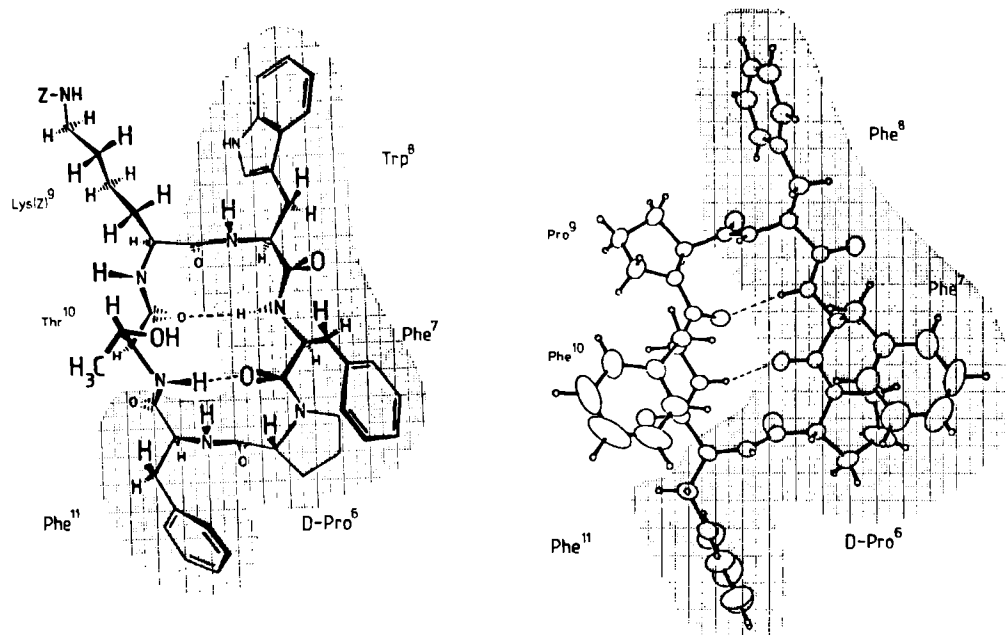


Abb. 1. Konformation von *cyclo*(-Phe-Thr-Lys(Z)-Trp-Phe-D-Pro-) **3** in DMSO (links) und *cyclo*(-Phe-Phe-Pro-Phe-Phe-D-Pro-) **5** im Kristall (rechts).

sche Peptide, die die variierte 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 = Benzyloxycarbonyl) 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. Inhibierung der Cholataufnahme isolierter Hepatocyten durch Cyclopeptide [6].

| Nr. Peptid | Name | Konzentration [μ M] |
|------------|---|--------------------------|
| 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 | Cyclolinopeptid 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 Gerüsts 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 Inhibierung 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]

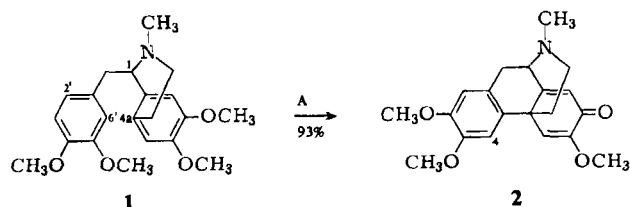
- [1] M. Frimmer, E. Petzinger, *Arzneim.-Forsch.* 25 (1975) 1423.
- [2] T. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheim, J. Faesel, J. X. de Vries, W. Konz, A. Prox, J. Schmid, *Angew. Chem.* 80 (1968) 209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 204.
- [3] T. Wieland, *Int. J. Pept. Protein Res.* 22 (1983) 257.
- [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. Tobischirbel, *Chem. Ber.* 92 (1959) 2805; A. Prox, F. Weygand, *Peptides, Proc. 8. Eur. Pept. Symp.*, Noordwijle, 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. Gehrke, *Diplomarbeit*, Universität Frankfurt am Main 1986.
- [13] Kristallstrukturanalyse von $5 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$; triklin, Raumgruppe $P1$; $a = 7.370(1)$, $b = 13.092(3)$, $c = 13.544(3)$ Å, $\alpha = 66.85(2)$, $\beta = 75.05(2)$, $\gamma = 76.07(2)^\circ$; $V = 1146.6(3)$ Å³; $Z = 1$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.253$ g/cm³; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer; $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, Halbkugel bis $2\theta = 54^\circ$, 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.

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-Benzyltetrahydroisochinolins 1 recht attraktiv^[4]. Aus sterischen und elektronischen Gründen entstehen hier allerdings Morphinandienone vom Flavinantyp 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*-Acetylamino-Substituenten^[7] zu erreichen, schlugen fehl^[8] (Schema 1).



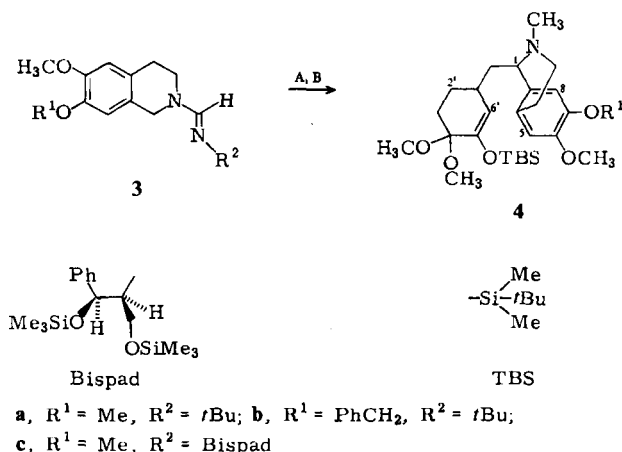
Schema 1. A) 0.1 M LiClO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ (99.5 : 0.5 : 2), Elektrolyse an Pt-Elektroden.

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.

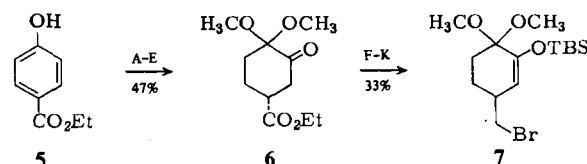
4 ist in konvergenter Synthese aus 7 und C1-lithiiertem 3 zugänglich (Schema 2). Das Bromid 7 wird über 11 Stufen in 15% Ausbeute aus *p*-Hydroxybenzoesäureethylester 5 über den Ketoester 6 erhalten (Schema 3). Die Formamidine 3a bzw. 3b lassen sich in 61% bzw. 27% Ausbeute aus β -(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin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

[*] 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.

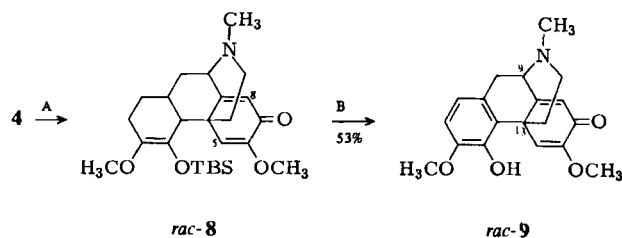


Schema 2. A) LiNiPr_2 , -78°C ; B) 7, -78°C . Ausbeuten: 4a: 71%; 4b: 79%; 4c: 81%.



Schema 3. A) H_2 , Raney-Ni, 110 bar, EtOH , 160°C ; B) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , Ether/ H_2O ; C) HC(OMe)_3 , MeOH , kat. TosOH ; D) *m*-Chlorperbenzoesäure, MeOH , $8-10^\circ\text{C}$; E) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$, CH_2Cl_2 , 20°C ; F) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, kat. $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, Tetrahydrofuran (THF), 20°C ; G) LiAlH_4 , Ether, 15°C ; H) Hexamethyldisilazan, Me_3SiCl , *n*-Hexan; I) 1. LiNiPr_2 , $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, THF, -78°C ; 2. H_2O , 0°C ; J) Me_3SiCl , Et_3N , Ether; K) LiBr , Aceton.

Die Cyclisierung von 4 zu 8 gelang nach Variation der Reaktionsgrößen: Lewis-Säure (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), Säureäquivalente, Temperatur, Reaktionsdauer und Abgangsgruppe R^1 . Am besten ist die Kombination 1.5 Äquivalente SnCl_4 bei 20°C , $R^1 = \text{PhCH}_2$ (= 4b, Ausbeute 46% 8) (Schema 4); mit $R^1 = \text{CH}_3$ (= 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) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , 20°C ; B) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon 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 enantioselective Synthese von Sinoacutin ((-)-Salutaridin)^[12]. Nach Meyers et al.^[13] lassen sich lithiierte Formamidine 3 mit chiralen Hilfsgruppen am Iminstickstoff in hoher Enantioselectivität zu (1*S*)-1-Alkyltetrahydroisochinolinen alkylieren. Wir nutzten diese Reaktion zum Aufbau der (9*S*)- und (13*R*)-Konfiguration in (-)-Salutaridin. Dazu wurde 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit *N'*-Bispad-*N,N*-dimethylformamidin in 3c (78%) umgewan-