

Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

Synthese eines neuen Hohlraum-Makrobicyclus, ein synthetischer Siderophor mit sechs konvergierenden Phenolatgruppen

Von Jean Louis Pierre*, Paul Baret und Giselle Gellon

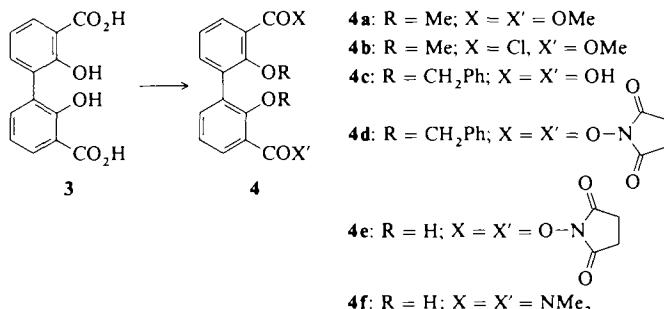
Natürliche und synthetische Komplexbildner für Eisen-Ionen wie die Siderophore sind aufgrund ihrer biochemischen Rolle in Mikroorganismen^[1, 2] und Pflanzen^[2], ihrer potentiellen Anwendbarkeit zur Behandlung von Eisenspeicherkrankheiten^[3, 4] und ihrer Verwendung als NMR-Kontrastmittel^[5] zur Darstellung von Organen und Tumoren im menschlichen Körper^[4] sowie als Medikamente in der Krebstherapie^[1, 6] von großem Interesse. Da die natürlichen und synthetischen Siderophore, die „Brenzcatechinat“- oder Hydroxamat-Donorgruppen enthalten, keine idealen Medikamente sind (so muß z. B. Desferrioxamin B wegen seiner sehr kurzen Halbwertzeit im Körper 6–12 h pro Tag infundiert werden), ist die Synthese neuartiger Siderophore ein Herausforderung.

Die bahnbrechenden Arbeiten von Vögtle et al.^[7], Raymond et al.^[8] und Martell et al.^[9] regten uns zur Synthese makrobicyclischer Siderophore mit 2,2'-Dihydroxybiphenylgruppen an. Nach Einbindung von drei dieser Untereinheiten in einen Makrobicyclus können die sechs konvergierenden Phenolatgruppen als Koordinationsstellen wirken; ferner sind diese Gruppen wesentlich oxidationsunempfindlicher als z. B. Brenzcatechinat-Gruppen.

Die Synthese des bicyclischen Liganden **1a** gelang nach dem Verdünnungsprinzip und in hoher Ausbeute auch templategesteuert. Ausgehend von der tripodalen Vorstufe **2b** wurde das methylierte makrobicyclische Derivat **1b** nach der Hochverdünnungsmethode (Benzol) in 25% Ausbeute erhalten. Nach Abspaltung der Methylschutzgruppen (BBr_3 ,

CHCl_3) wurde **1a** in 70% Ausbeute isoliert. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **1a** (in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) und **1b** (in CDCl_3) spiegeln die Symmetrie des Moleküls wider. Die Methoxygruppen in **1b** sind magnetisch äquivalent, während für den Triester **2b** zwei im Vergleich zu **1b** tiefeldverschobene Resonanzsignale für die Methoxygruppen beobachtet werden. Die Fast-Atom-Bombardement(FAB)-Massenspektren von **1a** und **1b** zeigen die charakteristischen $[M + \text{H}]^{\oplus}$ -Peaks.

Die Templatssynthese wurde mit der Schlüsselverbindung **4e** nach dem eleganten Verfahren von Raymond et al.^[10] durchgeführt. Die Templatereaktion (**4e**, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ (= tren), FeCl_3 , Et_3N , DMF; 4-Dimethylaminopyridin) er gab nahezu quantitativ den roten Eisenkomplex von **1a**. Das durch Entmetallierung ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, HCl , DMSO) erhaltene farblose Produkt war mit dem aus der stufenweisen Synthese identisch. Der Eisenkomplex kann aus **1a** durch ein Austauschverfahren mit Eisenacetylacetat^[11] dargestellt werden; dieses Verfahren umgeht die anfänglich zum Lösen des Komplexbildners notwendigen basischen Bedingungen. Das FAB-Massenspektrum des Komplexes bestätigt die 1:1-Zusammensetzung $[M - 4\text{H} + \text{Fe}]$. Das UV/VIS-Spektrum des Fe^{III} -Komplexes von **1a** in Acetonitril weist, ähnlich wie das des Fe^{III} -Komplexes von **4f**, eine Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max}} = 464 \text{ nm}$ ($\epsilon \approx 870$) auf. Konkurrenzexperimente zwis-



schen dem neuen Liganden **1a** und EDTA bzw. Desferrioxamin B, die in Wasser bei pH 11.5 durchgeführt wurden, bestätigen die hohe Stabilität des Eisen(III)-Komplexes von **1a**. Die UV/VIS-Absorptionskurve einer Lösung mit äquimolaren Mengen EDTA und **1a** ähnelt der des reinen Fe^{III} -Komplexes mit **1a**. Die Absorptionsbande des Desferrioxamin-B- Fe^{III} -Komplexes bei $\lambda = 430 \text{ nm}$ verschiebt sich nach Zugabe von **1a** zu höherer Wellenlänge ($\lambda = 460 \text{ nm}$).

Die Bestimmung von Stabilitäts- und Protonierungskonstanten ist ebenso wie elektrochemische, biochemische und Strukturuntersuchungen Gegenstand weiterer Arbeiten.

Experimentelles

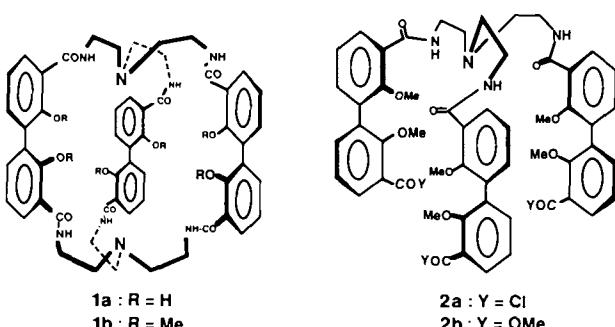
3 wurde aus Dibenzofuran dargestellt: a) sBuLi , TMEDA, Et_2O ; b) CO_2 ; c) $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$; NaOH/KOH-Schmelze; e) $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$ (Gesamtausbeute 83%).

4e wurde aus **3** erhalten: a) PhCH_2Br , K_2CO_3 , Aceton; b) NaOH , Methanol; c) $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$; d) N -Hydroxysuccinimid, Dicyclohexylcarbodiimid, Dioxan; e) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, Dichlormethan (Gesamtausbeute 41%).

Der Podand **2b** wurde aus **4b** hergestellt: tren, Et_3N , THF (76%). **4b** wurde aus **3** über **4a** erhalten: a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton; b) 1 Äq. NaOH , Methanol; c) $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$; d) SOCl_2 (Gesamtausbeute 45%).

1b wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrNH}_2$); **1a** wurde aus Methanol/Ether umkristallisiert.

1a: ^1H -NMR (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}, \text{NaOD}$): $\delta = 8.02$ (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 6H, Ar-H4), 7.43 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 6H, Ar-H6), 6.87 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 6H, Ar-H5), 3.85 (m, br, 12H, CH_2NH), 3.26 (m, br, 12H, CH_2N). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}, \text{NaOD}$): $\delta = 169.8$ ($\text{C}=\text{O}$), 159.5 (Ar-C2), 134.8, 130.6, 128.6, 119.7, 117.1 (Ar-C1,3,4,5,6), 51.1 (NHC), 37.0 (NC); MS(FAB): m/z 1007. Korrekte C,H-Analyse.



[*] Prof. J. L. Pierre, Prof. P. Baret, G. Gellon
LEDSS, Equipe Chimie biomimétique
Université Joseph Fourier
B. P. 53X, F-38041 Grenoble Cedex (Frankreich)

1b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94$ (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 6H, Ar-H4), 7.7 (m, br, 6H, NH), 7.25 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 6H, Ar-H6), 7.15 br. (t, $J = 7.6$ Hz, 6H, Ar-H5), 3.53 (m, br, 12H, CH_2N), 3.14 (s, 18H, CH_3O), 2.84 (m, br, 12H, CH_2N); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.4$ ($\text{C}=\text{O}$), 156 (Ar-C2), 134.3, 132.2, 131.6, 126.8, 124.6 (Ar-C1,3,4,5,6), 61.8 (CH_3O), 53.3 (NHC), 37.7 (NC); MS(FAB): m/z 1091. Korrekte C,H-Analyse.

2b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (m, br, 3H, NH), 8.01 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 3H, Ar-H4), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 3H, Ar-H4), 7.47, 7.45 (dd, überlagert, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 6H, Ar-H6,6'), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, Ar-H5), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, Ar-H5'), 3.93 (s, 9H, COOME), 3.55 (m, br, 6H, CH_2N), 3.51 (s, 9H, OMe), 3.47 (s, 9H, COO), 2.86 (m, br, 6H, CH_2N); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (HNC=O), 165.6 (OC=O), 157.4 (Ar-C2), 155.8 (Ar-C2'), 135.3, 134.7, 132.7, 131.5, 131.3, 131.2, 126.8, 125.4, 124.3, 123.6, (Ar-C1,3,4,5,6,1',3',4',5',6'), 61.8 (CH_3O), 61.5 (CH_3O), 53.5 (NHC), 52.3 (CH_3OCO), 37.8 (NC); MS(FAB): m/z 1041. Korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 25. Juli 1990 [Z 4090]

CAS-Registry-Nummern:

1a, 131179-11-8; **1b**, 131179-12-9; **2b**, 131179-13-0; **3**, 105595-68-4; **4e**, 131179-14-1.

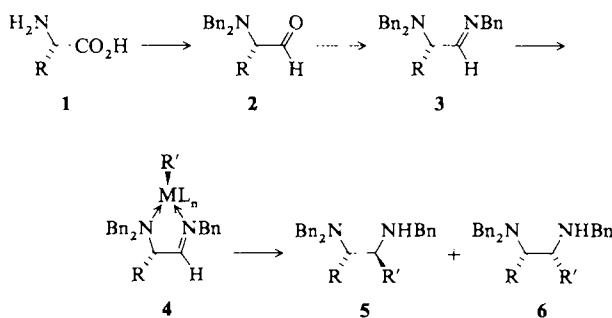
- [1] V. Braun, G. Winkelmann, *Prog. Clin. Biochem. Med.* 5 (1988) 67.
- [2] R. C. Hider, *Struct. Bonding (Berlin)* 58 (1984) 25.
- [3] A. E. Martell, W. F. Anderson, D. G. Badman (Hrsg.): *Development of Iron Chelators for Clinical Use*. Elsevier N. Holland, New York 1981.
- [4] A. E. Martell (Hrsg.): *Inorganic Chemistry in Biology and Medicine (A.C.S. Symp. Ser. 140)* (1980).
- [5] R. C. Brasch, H. J. Weinman, G. E. Webey, *AJR, Am. J. Roentgenol.* 142 (1984) 625.
- [6] E. D. Weinberg, *Physiol. Rev.* 64 (1984) 65.
- [7] P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* 43 (1987) 2065.
- [8] K. N. Raymond, T. J. Mac Murry, T. M. Garrett, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 545, zit. Lit.
- [9] Y. Sun, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8023.
- [10] T. J. Mac Murry, S. J. Rodgers, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3451.
- [11] J. B. Dionis, H. B. Jenny, H. H. Peter, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5623.

Stereoselektive Synthese von vicinalen Diaminen **

Von Manfred T. Reetz*, Ralf Jaeger, Ralf Drewlies und Marcus Hübel

Obwohl vicinale Diamine eine synthetisch, biologisch und medizinisch bedeutsame Verbindungsklasse sind^[1], gibt es bislang kein allgemeines Verfahren zur diastereoselektiven Synthese dieser Verbindungen in enantiomerenreiner Form^[1, 2]. Wir berichten über zwei Methoden, wonach Aminosäuren 1 wahlweise in die Diamine 5 oder 9 mit je einem neuen stereogenen Zentrum überführt werden können.

Zur Darstellung der (*S,S*)-konfigurierten Diamine 5 wurden zunächst die aus Aminosäuren 1 leicht zugänglichen *N,N*-Dibenzylaminoaldehyde 2^[3] unter Standardbedingungen (Benzylamin/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MgSO}_4$, 0 °C, 4 h) in die entsprechenden *N*-Benzylaldimine 3 umgewandelt (90–95 % Ausbeute). Da Grignard-artige Additionen an einfache aliphatische Aldimine wegen der konkurrierenden α -Deprotonierung notorisch schwierig sind^[4], war nicht zu erwarten, daß solche C-C-Verknüpfungen im Falle der Aldimine 3 leicht sein würden. Tatsächlich versagte die Addition von R_2CuLi in Gegenwart von BF_3 ^[4g] (< 15 % Addukte) ebenso wie die von Grignard-Agentien in mehreren Lösungsmitteln und von Alkyllithium-Verbindungen in THF. In Ether addierten MeLi und *nBuLi* dagegen diastereoselektiv unter Bildung



Schema 1. $\text{Bn} \leftrightarrow \text{CH}_2\text{Ph}$.

der Chelat-kontrollierten^[5] Addukte 5 (Schema 1, Tabelle 1). Der Grund für die schlechte Ausbeute im Falle von MeLi blieb unklar und ließ uns die weniger basischen Organocer-Agentien^[6] probieren. Tatsächlich führte die Kombination *nBuLi/CeCl₃* zu akzeptablen Ergebnissen (Tabelle 1), nicht

Tabelle 1. Stereoselektive Additionen an die Aldimine 3.

R	Reagens [a]	Ausb. [%]	5:6
Me	<i>nBuLi</i>	54	86: 14
Me	<i>nBuLi/CeCl₃</i>	71	88: 12
Bn	MeLi	40	>95: <5
Bn	MeLi/CeCl ₃	28	>95: <5
Bn	3 MeLi/CeCl ₃	78	>95: <5
Bn	3 MeLi/LaCl ₃	63	>95: <5
Bn	3 MeLi/YbCl ₃	40	>95: <5
Bn	<i>nBuLi</i>	80	93: 7
Bn	<i>nBuLi/CeCl₃</i>	84	93: 7
Me ₂ CH	<i>nBuLi</i>	85	93: 7
Me ₂ CH	<i>nBuLi/CeCl₃</i>	80	89: 11
Me ₂ CHCH ₂	<i>nBuLi</i>	77	82: 18
Me ₂ CHCH ₂	<i>nBuLi/CeCl₃</i>	86	82: 18
Me ₂ CHCH ₂	<i>nBuLi/LaCl₃</i>	83	83: 17
Bn ₂ N(CH ₂) ₃	<i>nBuLi</i>	76	87: 13

[a] Alle Reaktionen [14 a] in Ether bei –78 °C, mit anschließendem Erwärmen auf Raumtemperatur.

jedoch MeLi/CeCl₃! Dieses Problem ließ sich durch Verwendung des reaktiveren Me_3Ce lösen^[7]. Organolithium- und Cer-Agentien addieren racemisierungsfrei.

Wir postulieren die intermediären Chelate 4, die bevorzugt von der weniger abgeschirmten Seite angegriffen werden. Dies steht im Gegensatz zu den Additionen von RLi und RLi/CeCl₃ an die entsprechenden Aldehyde 2, die mit über 90 % Nicht-Chelat-Kontrolle reagieren^[3]. Demnach sind α -Aminoaldimine des Typs 3 erheblich bessere Chelat-Bildner als die Aldehyde 2. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die stärkere N-Metall-Bindung (vs. O-Metall) und die (*E*)-Konfiguration der C-N-Doppelbindung, die nur die günstige *syn*-Komplexierung ermöglicht.

Um die Richtung der Diastereoselektivität umzukehren, erschien es erforderlich, die Donor-Stärke der Stickstoffatome der α -Aminoaldimine so zu schwächen, daß eine effektive Chelatisierung ausbleibt. Dies wurde durch Ersatz der Benzylgruppe am Aldimin-Stickstoffatom durch den elektronenziehenden Tosylrest erreicht. Die *N*-Tosylderivate 7 ließen sich nach dem Weinreb-Verfahren^[8] herstellen und in situ mit Grignard-Agentien umsetzen. Tatsächlich entstanden bevorzugt die nicht-Chelat-kontrollierten Addukte 9 (Schema 2, Tabelle 2). Dies steht in Einklang mit dem Felkin-Anh-Modell^[5, 9a] oder mit möglichen Grundzustandsphänomenen^[9b].

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. R. Jaeger, R. Drewlies, Dipl.-Chem. M. Hübel

Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Leibniz-Programm) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.