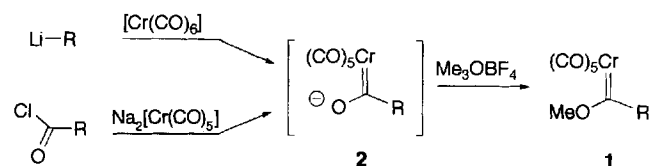


Carbenchromkomplexe in der organischen Synthese: neuere Entwicklungen und Perspektiven

Hans-Günther Schmalz *

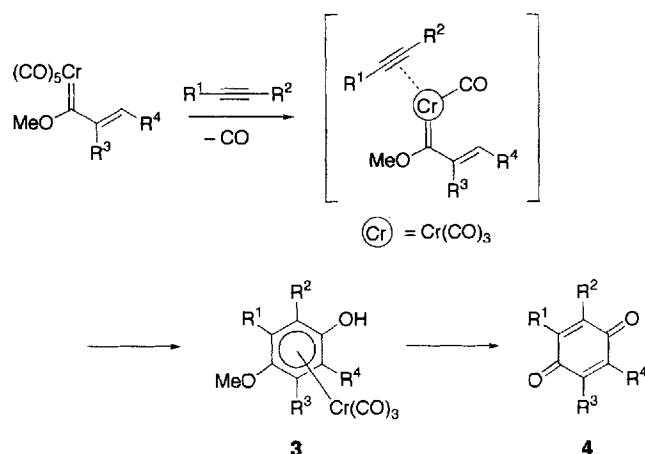
Komplexe des Typs $[(CO)_5M=CR^1R^2]$ mit $M = Cr, Mo$ oder W , die nach ihrem Entdecker auch als Fischer-Carbenkomplexe bezeichnet werden, haben in den vergangenen Jahren vielfältige Anwendungen in der organischen Synthese gefunden^[1]. Dabei spielten heteroatomstabilisierte Chromkomplexe des Typs **1** eine dominierende Rolle^[2]. Derartige Verbindungen lassen sich in guten Ausbeuten durch Umsetzung von $[Cr(CO)_6]$ mit lithiumorganischen Verbindungen und nachfolgender O-Alkylierung herstellen. Alternativ kann die anionische Zwischenstufe **2** auch durch Reaktion von Carbonsäurechloriden mit $Na_2[Cr(CO)_5]$ erzeugt werden^[3].



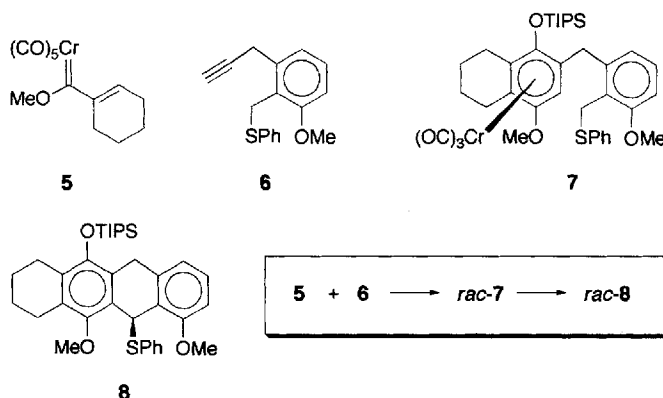
Unter den synthetisch nutzbaren Umsetzungen von Carbenchromkomplexen sind Benzanellierungen sicherlich an erster Stelle zu nennen^[2]. Insbesondere die sogenannte Dötz-Reaktion, bei der α,β -ungesättigte Komplexe **1** ($R = \text{Aryl oder Alkenyl}$) mit Alkinen im formalen Sinne einer $[3 + 2 + 1]$ -Cycloaddition thermisch zu $Cr(CO)_3$ -komplexierten Hydrochinonderivaten **3** oder nach oxidativer Aufarbeitung zu *p*-Benzochinonderivaten **4** umgesetzt werden, ist eine leistungsfähige Synthesemethode, die sich auch im Rahmen von Naturstoffsynthesen bereits vielfach bewährt hat^[2].

Die für Dötz-Reaktionen typischen, recht langen Reaktionszeiten lassen sich, wie Harrity et al. kürzlich zeigten, durch Anlegen von hochintensivem Ultraschall drastisch verkürzen^[4]. Auch das Aufziehen der Reaktionspartner auf Kieselgel (dry state adsorption) und nachfolgendes Erwärmen auf 40–70 °C ist eine attraktive präparative Variante, die in vielen Fällen sogar deutlich verbesserte Ausbeuten liefert^[4].

Im Bemühen, die Nutzbarkeit der Dötz-Reaktion zu vergrößern, gelang es S. Chamberlin, W. D. Wulff und B. Bax, die freie Phenol-Funktion der Primärprodukte **3** (in situ) als Silyl-



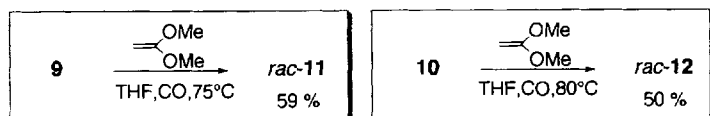
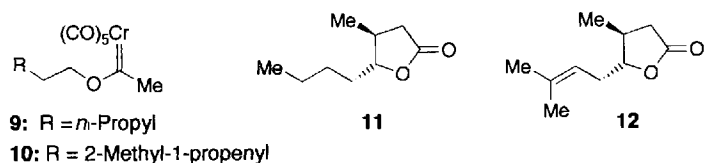
ether zu schützen^[5], um anschließend die spezielle Reaktivität der resultierenden Aren-Cr(CO)_3 -Komplexe (insbesondere gegenüber Nucleophilen^[6]) nutzen zu können (Tandem-Dötz/Semmelhack-Reaktionen). So lieferte beispielsweise die Umsetzung des Carbenkomplexes **5** mit dem Alkin **6** in Gegenwart von Triisopropylsilyltriflat (TIPS-OTf) und 2,6-Lutidin in Dichlormethan den Komplex *rac*-**7** (77%), der dann nach Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (und Aufarbeitung der Reaktionsmischung mit Iod) in 84% Ausbeute in das Anthracyclinderivat *rac*-**8** überführt werden konnte^[5a].



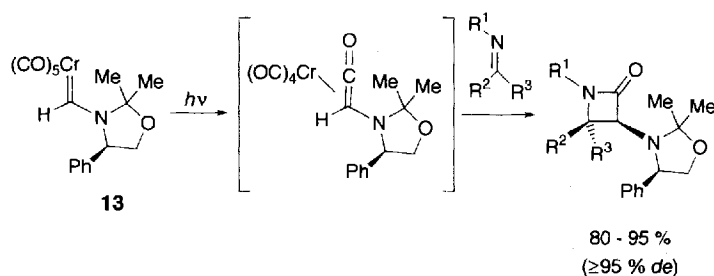
[*] Priv.-Doz. Dr. H.-G. Schmalz
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/5800-9250

Ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von W. D. Wulff stammt ein Bericht über die thermische Umsetzung von Carbenchromkom-

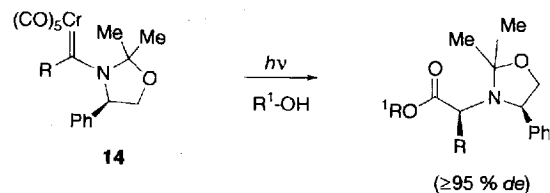
plexen mit Ketenacetalen zu substituierten γ -Butyrolactonen^[7]. Diese Reaktion, die wahrscheinlich über die Insertion eines Carbenoides in eine C-H-Bindung abläuft, konnte zur diastereoselektiven Synthese der (allerdings racemischen) Naturstoffe Quercus-Lacton *rac*-11 und Eldanolid *rac*-12 herangezogen werden^[7].



Eine ganze Palette neuer Möglichkeiten für die Nutzung von Fischer-Carbenkomplexen in der organischen Synthese wurde in den letzten Jahren von L. S. Hegedus et al. ausgearbeitet, nachdem sie entdeckt hatten, daß durch Photolyse von Carbenchromkomplexen unter CO-Insertion Spezies mit ketenartiger Reaktivität entstehen, die mit Nucleophilen zu Carbonsäurederivaten und mit Iminen (oder Enolethern) zu [2 + 2]-Cycloadditionsprodukten abreagieren^[8, 9]. Mit chiralen Substituenten am Carbenkohlenstoffatom ist dabei sogar die Kontrolle der absoluten Konfiguration der Reaktionsprodukte möglich. So diente der chirale (Aminocarben)komplex **13** als Ausgangspunkt für eine durchaus effiziente Synthese optisch aktiver β -Lactame^[10].



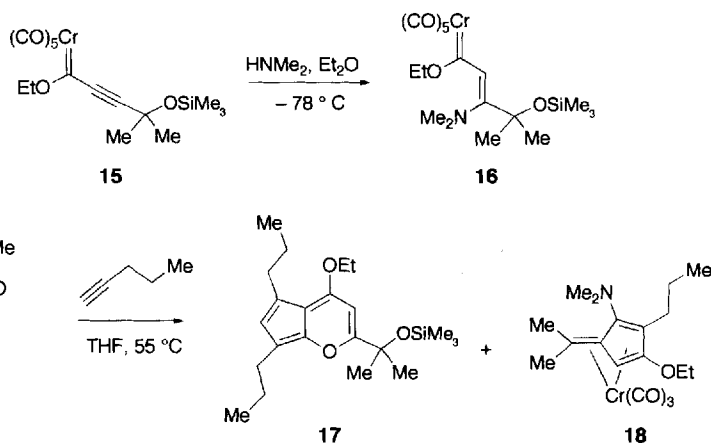
Die Photolyse chiraler (Aminocarben)komplexe vom Typ **14** in Gegenwart von Alkoholen verläuft mit hoher Diastereoselektivität (im Protonierungsschritt) und eröffnet einen effizienten Zugang zu einer breiten Palette optisch aktiver natürlicher und nicht natürlicher Aminosäuren^[11], auch zu optisch aktivem [2-²H₁]-Glycin^[12]. Ein besonderer Clou dieser Chemie liegt in der Möglichkeit, Verbindungen mit zwei benachbarten ¹³C-markierten Kohlenstoffzentren herzustellen, die für die Unter-



suchung biologischer Fragestellungen mit NMR-spektroskopischen Methoden von erheblichem Interesse sind^[13]. Hierzu werden die Ausgangskomplexe (z.B. **14**) aus ¹³C-angereichertem Hexacarbonylchrom hergestellt.

Photolysiert man (Aminocarben)komplexe vom Typ **14** in Gegenwart carboxygeschützter Aminosäuren, so gelingt der diastereoselektive Aufbau von Dipeptiden im Eintopfverfahren^[14] – ein Prozeß der in mehrerer Hinsicht bemerkenswert ist: Zum einen wird die Peptidbindung sowie ein neues stereogenes Zentrum in einer einzigen präparativen Operation aufgebaut, zum anderen dient sichtbares Licht als Kupplungsreagens. Dies ermöglicht den direkten Einbau verschiedenster Aminosäuren in Peptide ohne die Notwendigkeit, die Aminosäuren selbst zuvor (separat) zu synthetisieren.

Die Anzahl an Publikationen über Reaktionen von Fischer-Carbenkomplexen wächst rapide. Sowohl präparative als auch mechanistische Aspekte dieser Chemie werden weltweit intensiv erforscht – und die Entdeckung unerwarteter Reaktionswege und Produkte scheint dabei keine seltene Ausnahme zu sein. Beispielsweise erhielten A. de Meijere et al. kürzlich bei der Reaktion des aus **15** bequem erhältlichen Komplexes **16** mit 1-Pentin neben dem Cyclopenta[*b*]pyran **17** noch erhebliche Anteile des Fulven-Cr(CO)₃-Komplexes *rac*-**18**^[15], und W. D. Wulff et al. berichteten über das Entstehen von Cyclopentenonen (via CH-Aktivierung) bei der Umsetzung von Alkylcarbenchromkomplexen mit Alkinen^[16]. Ein neuer Weg zu Cyclo-



pentenonen wurde auch in der Arbeitsgruppe von J. W. Herndon gefunden^[17]: durch Umsetzung von Cyclopropylcarbenkomplexen mit Alkinen – eine Reaktion, die von den Autoren (sehr gewagt!) als [4 + 2 + 1 – 2]-Cycloaddition titulierte wurde.

Welche der vielen neuen Reaktionsmöglichkeiten von Carbenchromkomplexen, von denen hier nur einige erwähnt wurden, auch im Härtesten realer Anwendungen bestehen können, ist natürlich noch ungewiß. Aber man kann sicher erwarten, daß Fischer-Carbenkomplexe auch in Zukunft noch für viele Überraschungen gut sein werden und daß ihr Potential für die organische Synthese in zunehmendem Maße erkannt, erforscht und genutzt werden wird. Es sollte sich also für jeden Synthetiker lohnen, dieses faszinierende Feld mit einer angemessenen Aufmerksamkeit zu verfolgen.

- [1] Der erste Übergangsmetall-Carbenkomplex wurde im Jahre 1964 von E. O. Fischer und A. Maasböl beschrieben: *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.
- [2] Ausgewählte Übersichten: a) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 587; b) K. H. Dötz in *Organometallics in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. de Meijere, H. tom Dieck), Springer, Berlin, **1988**, S. 85; c) W. D. Wulff, *Adv. Met. Org. Chem.* **1989**, 1, 209; d) W. D. Wulff in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1065.
- [3] M. F. Semmelhack, G. R. Lee, *Organometallics* **1987**, 6, 1839.
- [4] J. P. A. Harrity, W. J. Kerr, D. Middlemiss, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5565.
- [5] a) S. Chamberlin, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10667; b) S. Chamberlin, W. D. Wulff, B. Bax, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5531.
- [6] Übersicht: M. F. Semmelhack in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 517.
- [7] S. L. B. Wang, J. Su, W. D. Wulff, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10665.
- [8] a) L. S. Hegedus, M. A. McGuire, L. M. Schultze, C. Yijun, O. P. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2680; b) L. S. Hegedus, G. deWeck, S. D'Andrea, *ibid.* **1988**, 110, 2122, zit. Lit.
- [9] Übersicht: a) M. A. Schwindt, J. R. Miller, L. S. Hegedus, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 143.
- [10] a) L. S. Hegedus, R. Imwinkelried, M. Alarid-Sargent, D. Dvorak, Y. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1109; b) Y. Narukawa, K. N. Juneau, D. Snustad, D. B. Miller, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5453; c) B. Roman, L. S. Hegedus, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5549; d) P.-C. Colson, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5918.
- [11] a) L. S. Hegedus, M. A. Schwindt, S. DeLombaert, R. Imwinkelried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2264; b) J. M. Vernier, L. S. Hegedus, D. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6914.
- [12] L. S. Hegedus, E. Lastra, Y. Narukawa, D. C. Snustad, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2991.
- [13] E. Lastra, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 87.
- [14] J. R. Miller, S. R. Pulley, L. S. Hegedus, S. DeLombaert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5602; b) S. R. Pulley, L. S. Hegedus, *ibid.* **1993**, 115, 9037.
- [15] F. Stein, M. Duetsch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Synlett* **1993**, 486.
- [16] C. A. Challener, W. D. Wulff, B. A. Anderson, S. Chamberlin, K. L. Faron, O. K. Kim, C. K. Murray, Y.-C. Xu, D. C. Yang, S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1359.
- [17] S. U. Tumer, J. W. Herndon, L. A. McMullen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8394.

Modifizierte Peptide und Peptidmimetica als potentielle Tumorerhemmer

Rob M. J. Liskamp *

Wegen der Nachteile, die ihr Einsatz in biologischen Systemen mit sich bringt, können (unmodifizierte) Peptide nur in geringem Umfang als Medikamente eingesetzt werden. Ein nicht-modifiziertes lineares Peptid wird leicht abgebaut, beispielsweise von Proteasen, es ist meist zu gut wasserlöslich, um die Zellmembran und damit auch die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, und es wird rasch ausgeschieden. Hinzu kommt noch, daß es sich bei Peptiden um flexible Strukturen handelt, deren biologisch aktive Konformation meist nur eine von mehreren tausend möglichen Konformationen ist.

Der Wunsch, diese Nachteile zu beheben und dadurch zu pharmazeutisch nutzbaren Verbindungen zu kommen, führte zur Entwicklung modifizierter Proteine und Peptidmimetica^[1, 2]. Alle bedeutenden pharmazeutischen Firmen betreiben heutzutage Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf diesem Gebiet, und die Zahl der möglichen Anwendungen dieser Substanzen steigt stetig an. Die Bedeutung modifizierter Peptide und Peptidmimetica zeigt sich in mehreren ihrer Anwendungsmöglichkeiten. So wurden sie beispielsweise bisher eingesetzt zur Entwicklung von Medikamenten, die den Blutdruck und die Blutgerinnung regulieren, zur Entwicklung von Inhibitoren der HIV-Protease und von Immunsuppressiva und zur Entwicklung von Neuropeptiden und deren (Ant)agonisten.

Zwei unlängst erschienene Arbeiten beschreiben eine neue vielversprechende Anwendungsmöglichkeit modifizierter Peptide und Peptidmimetica als potentielle Krebsmedikamente zur

Behandlung von Tumoren, bei denen onkogene Ras-Proteine (siehe unten) Transformation und abnormes Größenwachstum ausgelöst haben^[3, 4]. Zwei Forschungsergebnisse aus diesen Veröffentlichungen sind besonders bemerkenswert:

- Die Hemmung der malignen Transformation fand nicht auf der DNA-Ebene statt;
- die Hemmung wurde durch die Inhibierung der posttranslationalen Modifikation der Proteine bewirkt.

Bei der herkömmlichen Krebs-Chemotherapie wirkt das Medikament meist auf die DNA ein. Der Eingriff in das genetische Material oder seine Beschädigung führt dazu, daß Zellwachstum und unkontrollierte Zellteilung zum Stillstand kommen. Diese Medikamente zerstören jedoch meist auch andere Zellen, die sich häufig teilen und beispielsweise am Aufbau des Knochenmarks, der Schleimhäute, des Gastrointestinaltraktes und der Haarfollikel beteiligt sind. Hierdurch entstehen die wohl bekannten Nebenwirkungen. Zusätzlich bedeutet der Eingriff in den genetischen Code, daß diese Substanzen von Natur aus carcinogen und/oder mutagen wirken. Daher ist die Entwicklung von Medikamenten, die auf anderen zellulären Ebenen wirken, von besonderem Interesse.

Der direkteste Weg hierzu ist, die Spaltung eines größeren Vorläuferproteins in die eigentlich aktive Form, die an einer biologischen Umsetzung – die man verhindern will – beteiligt ist, mit Hilfe von modifizierten Peptiden oder Peptidmimetica zu unterbinden. Ein Beispiel hierfür sind die Inhibitoren der HIV-Protease. Man nimmt an, daß sie die Spaltung der Peptidbindung zwischen Phenylalanin und Prolin in einem Vorläuferprotein von HIV verhindern. Dadurch werden die Proteine, die zum Zusammenbau neuer Viruspartikel nötig sind, nicht mehr gebildet, und die Ausbreitung von HIV vermindert sich. Andere,

[*] Dr. R. M. J. Liskamp
Department of Organic Chemistry, Gorlaeus Laboratories
University of Leiden
P.O. Box 9502, NL-2300 RA Leiden (Niederlande)
Telefax: Int. +71/274-537