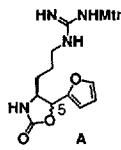


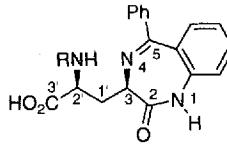
- [1] N. Fusetani, S. Matsunaga, H. Matsumoto, Y. Takebayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053.
[2] Zur Neuordnung der Konfiguration und zur Totalsynthese von Cyclotheonamid B: M. Hagihara, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6570.
[3] Zur Totalsynthese von Cyclotheonamid A: P. Wipf, H. Kim, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5592; Berichtigung: *ibid.* **1994**, *59*, 2914.
[4] Zu Kristallstrukturanalysen an einem menschlichen α -Thrombinkomplex, zu biologischen Aktivitäten und zur Totalsynthese von Cyclotheonamid A: B. E. Maryanoff, X. Qiu, K. P. Padmanabhan, A. Tulinsky, H. R. Almond, Jr., P. Andrade-Gordon, M. N. Greco, J. A. Kauffman, K. C. Nicolaou, A. Liu, P. H. Brungs, N. Fusetani, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8048.
[5] Zur Synthese von Fragmenten von Cyclotheonamiden: a) P. Roth, R. Metternich, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3993; b) P. Wipf, H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4275; c) J. Deng, Y. Hamada, T. Shioiri in *Peptide Chemistry 1992* (Proc. 2nd Ipn. Symp. Peptide Chem.) (Hrsg.: N. Yanaihara), ESCOM, Leiden, **1993**, 72.
[6] A. Y. Lee, M. Hagihara, R. Karmacharya, M. W. Albers, S. L. Schreiber, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12619.
[7] S. Takuma, Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3147, zit. Lit.
[8] S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6711; J. Dudash, Jr., J. Jiang, S. C. Mayer, M. M. Joullié, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 349.
[9] Zu Arylgruppen als Synthesebausteine für Carbonylgruppen: F. Matsuura, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 265; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 733, zit. Lit.
[10] Die Konfigurationen von **5** wurden aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der entsprechenden Oxazolidinone **A** bestimmt: Überschüßisomer (*syn*): $\delta(5\text{-H}) = 5.58$ ($J = 8.25$ Hz); Unterschüßisomer (*anti*): $\delta(5\text{-H}) = 5.09$ ($J = 6.59$ Hz): M. A. Poss, J. A. Reid, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1411.
[11] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martín, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936; M. T. Nuñez, V. S. Martín, *ibid.* **1990**, *55*, 1928.
[12] Der entsprechende vinyloge (*R*)-Tyrosinester wurde analog erhalten (89% Ausbeute, $E/Z = 95:5$). Siehe auch Lit. [5c].
[13] Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252.
[14] M. Waki, Y. Kitajima, N. Izumiya, *Synthesis* **1981**, 266.
[15] **15a**: Schmp. 87–88 °C, $[\alpha]_D^{25} = -43.4$ ($c = 1.06$ in CHCl_3); **15b**: Schmp. 105–106 °C, $[\alpha]_D^{25} = -19.0$ ($c = 1.09$ in CHCl_3). Die Konfigurationen der Hydroxyfunktionen in **15a** und **15b** wurden aus denen ihrer Vorstufen **5** abgeleitet; vgl. Lit. [10].
[16] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
[17] Die IC_{50} -Werte (IC = Inhibitierungskonstante) betragen gegenüber Thrombin und Trypsin 7.2 bzw. 17 ng mL^{-1} für das synthetisierte Cyclotheonamid B **2a** und 7.2 bzw. 10 ng mL^{-1} für das natürliche Cyclotheonamid A **1** unter den gleichen Bedingungen. Da natürliches Cyclotheonamid B nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand, waren vergleichende Untersuchungen der Enzyminhibition nicht möglich.

gebildete Peptidmimeticum ein peptidisches und ein nicht-peptidisches Rezeptorligand sein.

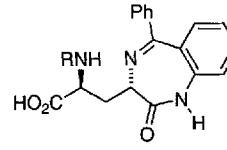
Unterschiedlich stark hydrierte Benzodiazepine haben sich als Rezeptorliganden bewährt^[3], so daß uns die Aminosäuren **1a** und **2a** als Bausteine für Peptidmimetica besonders geeignet erscheinen. Wegen des 1,3-Abstands der Aminofunktionen sollten einerseits Benzodiazepin und Peptidkette genügend voneinander getrennt, andererseits eine wechselseitige Beeinflussung möglich sein. Dieses Funktionalisierungsmuster von **1a** und **2a** ist analog denen von Arylalaninen, Histidin oder Tryptophan. Zur Synthese von 2,4-Diaminoglutaräuren ist wenig bekannt: Belokon et al. synthetisierten *anti*-(2*S*,4*S*)-Diaminoglutaräure über asymmetrisch stabilisierte Nickelkomplexe^[4]; die *syn*-Verbindung ist unbekannt. Zur Synthese der Zielverbindungen **1a** und **2a** kommt es vor allem auf die Differenzierung der beiden endständigen Aminocarbonsäureeinheiten an. Insbesondere bei der *syn*-Diaminoglutaräure ist diese wegen der *meso*-Symmetrie unabdingbar.



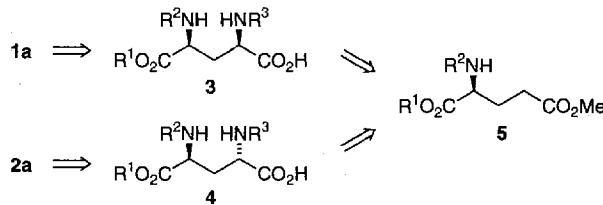
[11] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martín, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936; M. T. Nuñez, V. S. Martín, *ibid.* **1990**, *55*, 1928.



1a, R = H
1b, R = Fmoc



2a, R = H
2b, R = Fmoc



In unserer Retrosynthese werden **1** und **2** durch eine halbseitige Sternbach-Cyclisierung^[5] aus *syn*- bzw. *anti*-2,4-Diaminoglutaräure (**3** bzw. **4**) aufgebaut, die ihrerseits durch regioselektive elektrophile Aminierung von N-geschütztem (*S*)-Glutamat **5** gewonnen werden.

Schema 1 zeigt die Synthese. Die regioselektive Deprotonierung von C-4 im Glutaminsäuremethylester **6** erfordert einen effizienten Schutz der gleichfalls aciden 2-Position. Durch Rapoports 9-Phenylfluoren-9-yl(PhF)-Schutzgruppe^[6] und die *tert*-Butylgruppe wird die 2-Position vollständig abgeschirmt, so daß aus **7** mit Kaliumhexamethyldisilazanid (KHMDS) ausschließlich das gewünschte 4-Enolat gebildet wird, das mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure(Trisyl)-Azid^[7] zu einem 1:3-Gemisch der diastereomeren Azide **8a** und **8b** abgefangen wird. Sicherlich hätte sich durch ein chirales Auxiliar an der benachbarten Carboxygruppe eine höhere Selektivität erzielen lassen^[8], doch wurde wegen der einfachen Diastereomerentrennung an späterer Stelle auf diese Komplizierung der Sequenz verzichtet. **8** wird in Gegenwart von *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Anhydrid katalytisch hydriert. Dabei werden in einem Schritt die PhF-Schutzgruppe abgespalten, das Azid zum Amin hydriert und beide NH₂-Funktionen durch Boc-Gruppen geschützt. Die beiden Estergruppen in **9** sind in ihrer Reaktivität hinreichend differenziert. So läßt sich der Methylester mit Lithiumhydroxid selektiv verseifen und anschließend mit 2-Aminobenzophenon in das Amid **10** überführen. Die Diastereomere **10a** und **10b** können säulenchromatographisch leicht getrennt werden.

Synthese einer neuen nichtnatürlichen Aminosäure mit einem Benzodiazepinrest in der Seitenkette und Einbau in ein Tripeptid

Johann Mulzer*, Fridtjof Schröder, Alessandro Lobbia, Jürgen Buschmann und Peter Luger

Zur Synthese neuer physiologisch aktiver Peptidmimetica, die in der Therapie immer größere Bedeutung gewinnen^[1], muß der „Baukasten“ an nichtnatürlichen Aminosäuren^[2] ständig erweitert werden. Besonders attraktiv sind α -Aminosäuren mit einer Seitenkette, in der eine Einheit als Rezeptorligand fungieren kann. In diesem Fall kann das mit solchen Aminosäuren

* Prof. Dr. J. Mulzer, Dr. F. Schröder

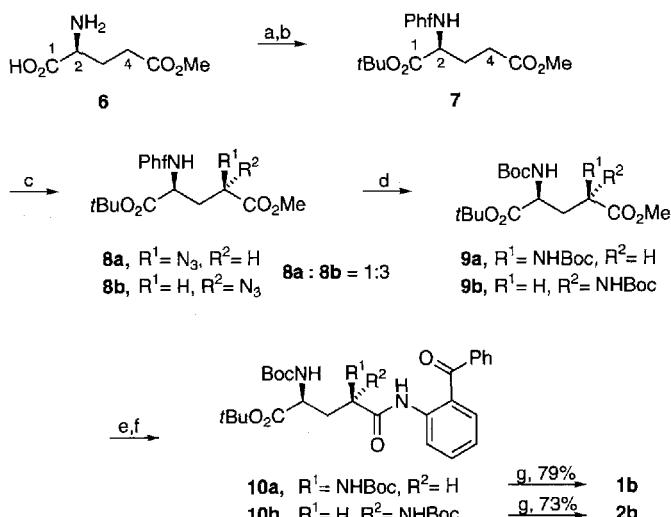
Institut für Organische Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, D-14195 Berlin
Telefax: Int. + 30/838-5163

Dr. A. Lobbia

Schering AG, Berlin

J. Buschmann, P. Luger

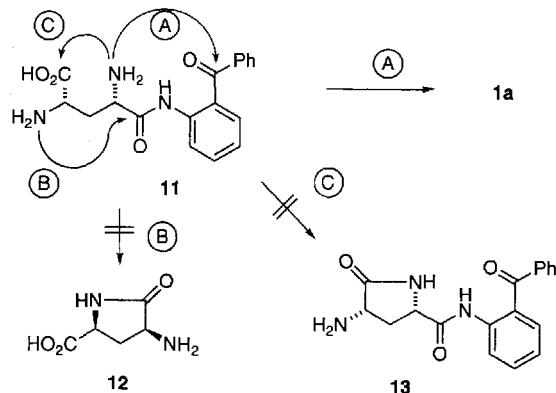
Institut für Kristallographie der Freien Universität Berlin



Schema 1. Synthese von **1b** und **2b**. a) Trimethylsilylchlorid, 9-Phenylfluoren-9-ylbromid, Pb(NO₃)₂, 80%. – b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-tert-butylsobarnstoff, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 d, 76%. – c) 1. KHMDS, THF, -60 °C; 2. 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäureazid, -78 °C, 50 min, 54%. – d) Boc₂O, 10% Pd/C, H₂ (4 bar), MeOH, 91%. – e) LiOH, THF, 91%. – f) *N*-Methylpiperidin-1-yl, Chloramcisensäure-isobutylester, CH₂Cl₂, -10 °C, 30 min, dann 2-Aminobenzophenon, 25 °C, 72 h, 78%. – g) 1. EtOAc, HCl (pH = 4.5), 25 °C, 90 min; 2. H₂O, Na₂CO₃ (pH = 8.5), 3 h, dann Aceton, Fmoc-*O*-succinimid, 25 °C, 20 h.

10a und **10b** cyclisieren im festen Zustand zu den Benzodiazepinen **1a** bzw. **2a**, nachdem die Boc-Gruppen mit gasförmigem Chlorwasserstoff in Ethylacetat abgespalten und das Solvens sowie das entstandene Isobuten im Vakuum entfernt worden sind. Vervollständigt wird diese Reaktion durch Zugabe von wässriger Natriumcarbonatlösung bis pH 8.5. Da sich die freien Aminosäuren als instabil erweisen, werden sie unverzüglich in die kristallinen Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Verbindungen **1b** bzw. **2b** überführt^[9].

Die glatte Cyclisierung des Aminoketons zum Siebenring **1** (Schema 2, Weg A) ist erstaunlich, da zwei konkurrierende Cyclisierungen zu den γ -Lactamen **12** (Weg B) bzw. **13** (Weg C) denkbar sind. Da die Reaktion im festen Zustand abläuft, kann die Struktur der Cyclisierungsvorstufe **10b** im Kristall (Abb. 1) einen Hinweis auf die konformative Bevorzugung eines Weges geben. Wenn die Anordnung im Bereich von C-2 bis C-5 (Nummerierung in Abb. 1) reaktionsbestimmend ist und die NH-Boc- und CO₂/Bu-Gruppe für die Reaktivkonformation eine untergeordnete Rolle spielen, weisen nur N-2 und C-12 wegen ihrer cisoiden Anordnung die für den nucleophilen Angriff erforderliche räumliche Nähe auf. Die 12-CO-Einheit ist wegen der



Schema 2. Cyclisierungen von **11**.

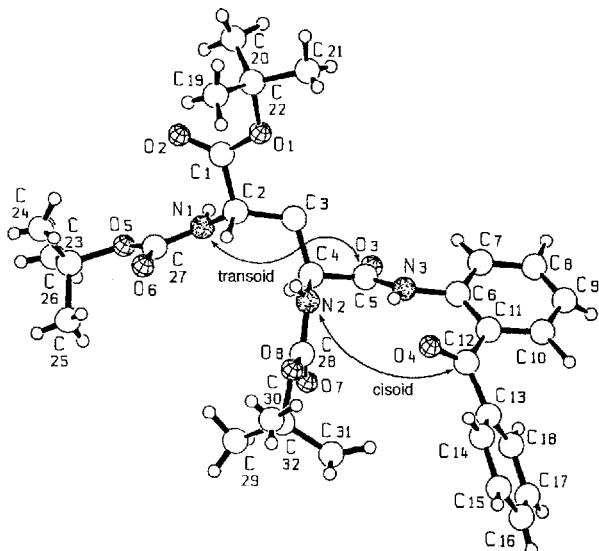
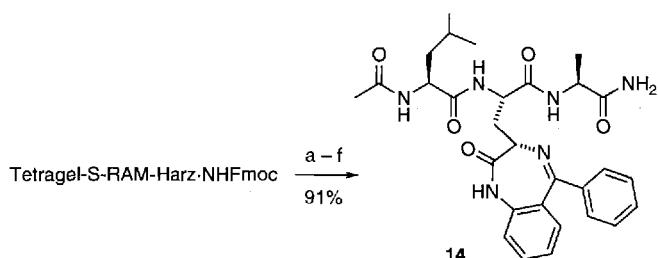


Abb. 1. Struktur von **10b** im Kristall [11].

Atropisomerie in der Benzophenoneinheit verdrillt, so daß der Angriff des Stickstoffatoms N-2 am π^* -CO-Orbital geometrisch möglich ist. N-1 und C-5 (Weg B) sowie N-2 und C-1 (Weg C) sind hingegen transoid zueinander angeordnet und können daher nicht miteinander reagieren. Mit der Struktur von **10b** im Kristall sind auch die Konfigurationen von **10a** und **10b** sowie die aller Folgeprodukte bewiesen.

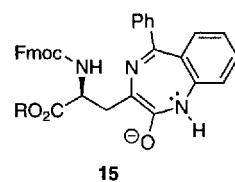
Zum Nachweis der Einbaubarkeit in Peptide wurde **2b** mit enantiomerenreinem (*S*)-Fmoc-Alanin und (*S*)-Fmoc-Leucin mit der Merrifield-Festphasenmethode stufenweise zum Tripeptid gekuppelt. Anschließend wurde die freie NH₂-Gruppe acetyliert. Nach der Abspaltung vom Harz wurde das terminale Amid **14** (Schema 3), diastereomerenrein erhalten (HPLC,

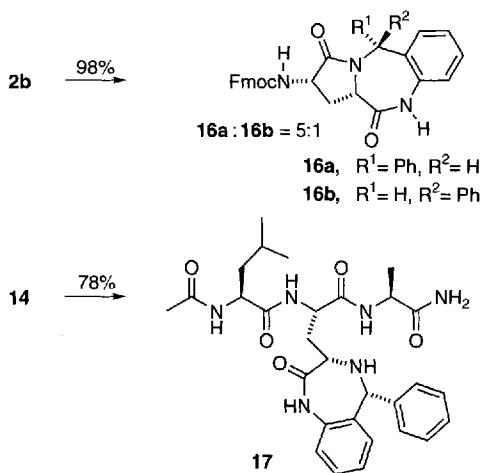


Schema 3. a) Piperidin (20 proz. in DMF), 4 min. – b) L-Fmoc-Ala-OH, TBTU [10], iPr₂EtN, CH₂Cl₂, 15 min. – c) **2b**, TBTU, iPr₂EtN, CH₂Cl₂, 15 min. – d) L-Fmoc-Leu-OH, TBTU, iPr₂EtN, CH₂Cl₂, 15 min. – e) 10proz. Ac₂O in DMF, 30 min. – f) 96proz. CF₃CO₂H, 35 °C, 2.5 h.

500 MHz-¹H- sowie 125 MHz-¹³C-NMR) – ein Hinweis auf die Enantio- und Diastereomereneinheit der Aminosäure **2b**. **2** kann trotz der aktivierenden C-N-Doppelbindung nicht racemisieren, da durch Deprotonierung zu **15** ein antiaromaticsches 8π-Elektronen-System gebildet würde.

Zur Untersuchung der Frage, inwiefern sich die diastereofaciale Abschirmung von funktionellen Gruppen beim Einbau in Peptidstränge ändert, wurden die C-N-Doppelbindungen in **2b** und in **14** unter gleichen Bedingungen hydriert (Schema 4). Im ersten Fall entsteht ein





Schema 4. Reduktion der C-N-Doppelbindung in **2b** und **14** ($\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$, AcOH , H_2O , 22°C).

Diastereomerengemisch von **16a** und **b** (5:1), im zweiten wird das Tripeptid **17** diastereomerenrein gebildet (500 MHz ^1H -NMR). Beim Peptidverband ist also eine höhere Selektivität erreichbar als bei der isolierten Aminosäure. Die Konfigurationen des jeweils neu gebildeten stereogenen Zentrums in **16** und **17** wurden durch Differenz-NOE-Messungen bestimmt (NOE = Nuclear-Overhauser-Enhancement).

Wir haben mit **1a** und **2a** erstmals α -Aminosäuren mit Benzodiazepinseitenkette hergestellt und ihre Fähigkeit zur Peptidkupplung nachgewiesen. Die Synthese ist auf sämtliche Stereoisomere des 1,3-Diaminosystems anwendbar. Sie lässt sich vermutlich auch auf Verbindungen mit anderen 1,n-Abständen der Aminofunktionen erweitern. Die physiologischen Eigenschaften von **1a** und **2a** sowie ihr Einbau in Peptidmimetica werden gegenwärtig untersucht.

Eingegangen am 12. März 1994 [Z 6755]

- [1] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244.
- [2] R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.
- [3] Anxiolytische Wirkung: S. H. Snyder, *Chemie der Psyche*, Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, **1988**, S. 155; zu Asperlicin und verwandten Verbindungen als Cholecystokinin-Antagonisten siehe Lit. [1]. Benzodiazepine als Hemmer der reversen Transkiptase des menschlichen Immunodeficienzy-Virus (HIV): V. J. Merluzzi, *Science* **1990**, *250*, 1411; R. Pauwels, *Nature* **1991**, *343*, 470. Benzodiazepine als Antikrebsmittel: N. E. Kohl, S. D. Mosser, S. J. de-Solms, E. A. Giuliani, D. L. Pompliano, S. L. Graham, R. L. Smith, E. M. Scolnick, A. Oliff, J. B. Gibbs, *Science* **1993**, *260*, 1934; G. L. James, J. L. Goldstein, M. S. Brown, T. E. Rawson, T. C. Somers, R. S. McDowell, C. W. Crowley, B. K. Lucas, A. J. Levinson, J. C. Masters, Jr., *ibid.* **1993**, 1937.
- [4] J. N. Belokon, N. I. Chenroglazova, A. S. Batsanov, N. S. Carbalinskaya, V. I. Bakhmutov, Y. T. Struchkov, V. M. Belikov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **1987**, 852. Zur Synthese von *syn*- und *anti*-2,6-Diaminopimelinsäuren siehe G. Bold, T. Allmendinger, P. Herold, L. Moesch, H. P. Schar, R. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 865; R. M. Williams, Ch. Yuan, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6519.
- [5] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1229; D. Kolbah, N. Blazevic, M. Hannoun, F. Kajfez, T. Kovac, S. Rendic, V. Sunjic, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 265; V. Sunjic, F. Kajfez, I. Stromar, N. Blazevic, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 591; A. Walser, A. Szente, J. Hellerbach, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 449; T. Sugashawa, M. Adachi, T. Toyoda, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 445.
- [6] P. Grmeiner, P. L. Feldman, M. J. Chu-Moyer, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3068, zit. Lit.; siehe auch M. M. Paz, F. J. Sardina, *ibid.* **1993**, *58*, 6990.
- [7] J. E. Leffler, Y. Tsuno, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 902; R. E. Harmon, G. Wellman, S. K. Gupta, *ibid.* **1973**, *38*, 11.
- [8] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- [9] **1b**: $[\alpha]_D^{25} = -54.6$ ($c = 1.0$ in DMSO); Schmp. 108°C (Zers.); ^1H -NMR (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25°C , TMS): $\delta = 2.3\text{--}2.5$, (m, 1H; 3-H), 2.65–2.78

(m, 1H; 3'-H), 3.75 (t, $J = 6.3$ Hz; 4-H), 4.0–4.3 (m, 4H; Fmoc-CH₂-CH, NH), 4.4 (dd, $J(3,2) = 6.2$ Hz, $J(3',2) = 12.6$ Hz; 2-H), 7.1–7.77, 7.78 (m, d, 17H; 2-Aminobenzophenon-H, Fmoc-H), 10.65 (s, 1H, Benzodiazepin-NH), 12.9 (s, br, 1H; COOH); ^{13}C -NMR (63 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25°C): $\delta = 33.2$, 46.6, 51.3, 59.7, 65.7, 120.0, 121.1, 122.7, 125.1, 126.5, 127.0, 127.6, 128.1, 129.4, 130.2, 131.6, 138.8, 139.0, 140.7, 143.5, 143.7, 143.8, 156.0, 168.1, 170.0, 173.6. – **2b**: $[\alpha]_D^{25} = +39.7$ ($c = 1.0$ in DMSO); Schmp. 140°C (Zers.); ^1H -NMR (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25°C , TMS): $\delta = 2.0\text{--}2.15$ (ddd, 1H, $J(3,2) = 12.5$ Hz, $J(3',2) = 3.2$ Hz, $J(3,4) = 10$ Hz; 3-H), 2.5–2.65 (ddd, 1H, $J(3,3) = 12.5$ Hz, $J(3',2) = 11.6$, $J(3',4) = 2.5$ Hz; 3'-H), 3.51 (dd, $J(3,4) = 10$ Hz, $J(3',4) = 2.5$ Hz; 4-H), 3.9–4.25 (m, 4H; Fmoc-CH₂-CH, NH), 4.4 (ddd, $J(3,2) = 3.2$ Hz, $J(3',2) = 11.6$ Hz, $J(2,\text{NH}) = 7.5$ Hz; 2-H), 7.0–7.6, 7.78 (m, d, 17H; 2-Aminobenzophenon-H, Fmoc-H), 10.6 (s, 1H, Benzodiazepin-NH), 12.7 (s, br, 1H; COOH); ^{13}C -NMR (63 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25°C): $\delta = 32.2$, 46.6, 50.7, 59.5, 65.5, 120.0, 121.2, 122.8, 125.0, 126.6, 127.0, 127.6, 128.2, 129.4, 130.5, 131.7, 139.1, 140.6, 140.7, 143.6, 143.8, 156.0, 168.7, 170.5, 174.5.

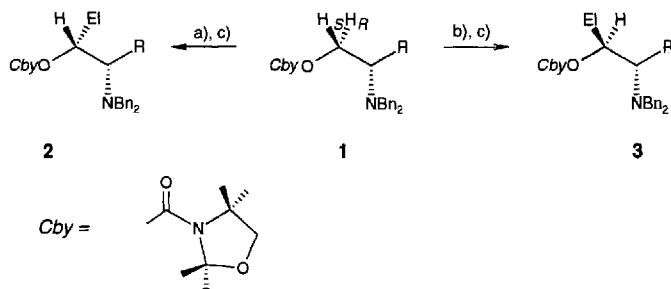
[10] *O-(1 H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat* (TBTU): R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.

[11] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58198 angefordert werden.

Regio- und stereoselektive elektrophile C-Substitution von 2-(*N,N*-Dibenzylamino)-1, ω -alkandiolen durch Lithiierung ihrer Carbamate**

Walter Guarnieri, Matthias Grehl und Dieter Hoppe*
Professor Werner Tochtermann zum 60. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenechte β -Amino- α -hydroxysäuren wie auch Aminopolyole gewinnen steigende Bedeutung für die Konstruktion von Enzyminhibitoren^[1]. Wir berichten hier über einen einfachen und sehr flexiblen Zugang zu diesen Verbindungsklassen. Die Carbamate **1** von (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)-1-alkanolen werden durch *sec*-Butyllithium an C-1 zu konfigurationsstabilen Ionenpaaren **2** ($\text{El} = \text{Li}$) oder **3** ($\text{El} = \text{Li}$) deprotoniert, welche Elektrophile stereospezifisch unter Retention aufnehmen (Schema 1)^[2]. Während in Gegenwart des achiralen Additivs *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA, Variante A)



Schema 1. Variante A: a) $s\text{BuLi}$, TMEDA, Et_2O , -78°C ; Variante B: b) $s\text{BuLi}$, $(-)\text{-Sparteine}$, Et_2O , -78°C ; c) Elektrophil EIX .

[*] Prof. Dr. D. Hoppe, W. Guarnieri, Dr. M. Grehl^[+]
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48159 Münster
Telefax: Int. + 251/83-9772

[+] Röntgenstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Pharma Research Center der Bayer AG, Wuppertal, gefördert.