

Schema 4. Reduktion der C-N-Doppelbindung in **2b** und **14** (Na[BH₄CN], AcOH, H₂O, 22 °C).

Diastereomergemisch 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** erstmalig α -Aminosäuren mit Benzodiazepinseitenkette hergestellt und ihre Fähigkeit zur Peptidkupplung nachgewiesen. Die Synthese ist auf sämtliche Stereoisomere des 1,3-Diaminossystems 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 Cholecystokin-Antagonisten siehe Lit. [1]. Benzodiazepine als Hemmer der reversen Transkriptase des menschlichen Immunschwäche-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. Chenoglazova, 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. Rittler, 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. Szenté, J. Hellerbach, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 449; T. Sugawara, 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**: $[\alpha]_D^{22} = -54.6$ ($c = 1.0$ in DMSO); Schmp. 108 °C (Zers.); ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS): $\delta = 2.3-2.5$ (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); ¹³C-NMR (63 MHz, [D₆]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**: $[\alpha]_D^{22} = +39.7$ ($c = 1.0$ in DMSO); Schmp. 140 °C (Zers.); ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, TMS): $\delta = 2.0-2.15$ (ddd, 1H, $J(3,3') = 12.5$ 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, $J(3',2) = 11.6$ Hz, $J(3',4) = 2.5$ 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, $J(2,NH) = 7.5$ 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); ¹³C-NMR (63 MHz, [D₆]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'*-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU): R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillesen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.

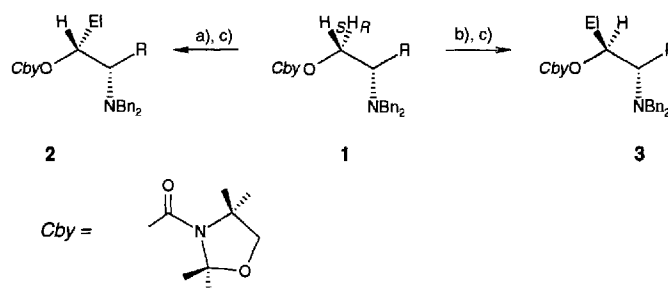
[11] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58198 angefordert werden.

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

Walter Guarnieri, Matthias Grehl und Dieter Hoppe*

Professor Werner Tochtermann zum 60. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenreine 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** (El = Li) oder **3** (El = 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*BuLi, TMEDA, Et₃O, -78 °C; Variante B: b) *s*BuLi, (-)-Sparteine, Et₃O, -78 °C; c) Elektrophil EIX.

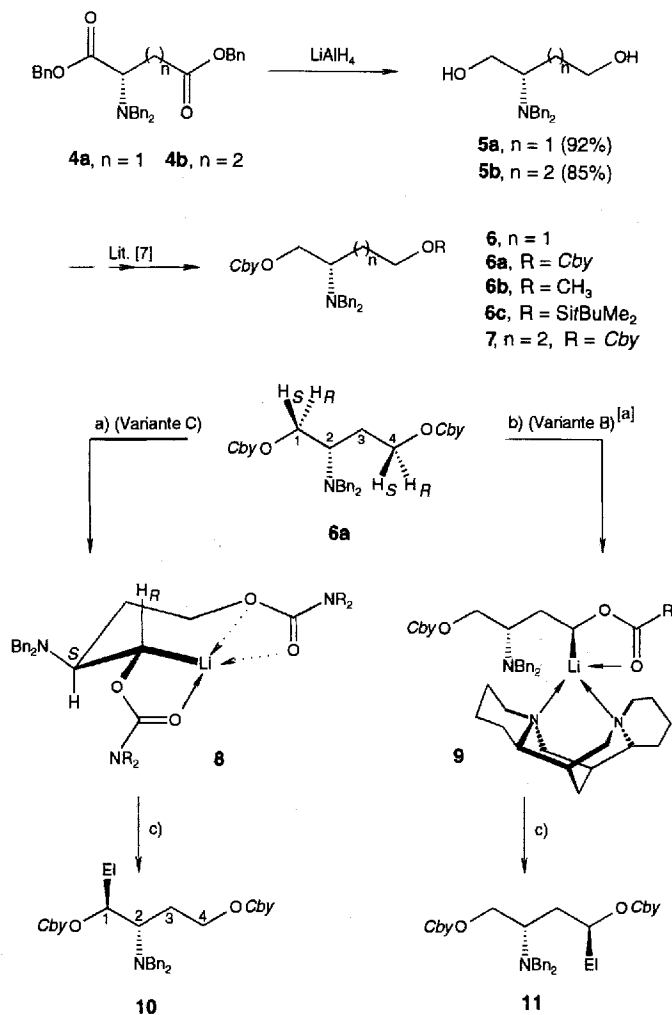
[*] Prof. Dr. D. Hoppe, W. Guarnieri, Dr. M. Grehl^[†]
 Organisch-chemisches Institut der Universität
 Corrensstraße 40, D-48159 Münster
 Telefax: Int. + 251/83-9772

[†] Röntgenstrukturanalyse

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

die Deprotonierung – gelenkt durch das stereogene Zentrum an C-2 – bevorzugt zur Abspaltung des (*pro-R*)-Protons H_R führt, bewirkt der Zusatz von (–)-Sparteine (Variante B) die Abstraktion von H_S [3, 4].

Bei der Übertragung der Methode auf das aus (*S*)-Asparaginsäure über das Diol^[5, 6] **5a** gewonnene Dicarbammat^[7, 8] **6a** beobachteten wir nach Variante A einen völlig unselektiven Reaktionsverlauf: Die vier möglichen Produkte **10**, **1-epi-10**, **11** und **4-epi-11** wurden in etwa gleichen Mengen gebildet (Schema 2).



Schema 2. a) 1.5 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, 5 h bei –78 °C. b) 1.5 Äquiv. *s*BuLi, 1.5 Äquiv. (–)-Sparteine, Et₂O, 5 h bei –78 °C. c) Elektrophil EIX (siehe Tabelle 1), –78 → 20 °C. [a] Nebenreaktion.

Die Variante B mit Sparteine ergab die diastereomerenreinen Substitutionsprodukte **10** und **11** in wechselnden Anteilen^[9]. Da nur mit besonders reaktiven Elektrophilen wie CH₃OD und CO₂ fast ausschließlich die Regioisomere **10** entstanden, vermuteten wir, daß unter Beteiligung der 4-Carbamoyloxy-Gruppe rasch ein bicyclisches Chelat^[10, 11] wie **8** gebildet wird und **8** sich nur langsam mit dem Sparteine-Komplex^[12] **9** ins Gleichgewicht setzt. Diese Hypothese wurde eindrucksvoll bestätigt, als wir die Lithiierung in Abwesenheit eines externen Komplexbildners (Variante C) ausführten^[3]: Nach dem Abfangen der intermediären Lithiumverbindung mit verschiedenartigen Elektrophilen gewannen wir ausschließlich die diastereomerenreinen Regioisomere **10**^[18, 14] (Tabelle 1). Die vermutete Zwischenstufe **8** zeichnet sich durch hohe Reaktivität bei geringer Basizität aus,

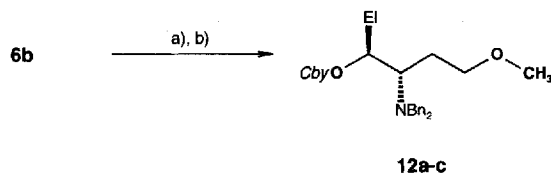
Tabelle 1. Hergestellte Aminoalkandiol-Derivate **10** und **12**–**16**.

Edukt	Variante	EIX	Produkt	El	Ausb. [%]	[α] _D ²⁰ [b]
6a	C	MeOD	10a	D	95	–29.2
6a	C	CH ₃ I	10b	CH ₃	93	+14.3
6a	C	CO ₂	10c	CO ₂ Me [c]	92	–20.2
6a	C	Me ₃ SiCl	10d	Me ₃ Si	73	+17.3
6a	C	Me ₃ SnCl	10e	Me ₃ Sn	75	+19.4
6a	C	<i>t</i> BuC(=O)Cl	10f	<i>t</i> BuC(=O)	81	–40.2
6a	C	[d]	10g	[f]	83	–51.8
6a	C	EtC(=O)Cl	10h	EtC(=O)	80	–33.0
6a	C	Me ₂ C=O	10i	Me ₂ C(OH)	85	+11.3
6a	C	<i>i</i> Pr ₂ C=O	10k	<i>i</i> Pr ₂ C(OH)	75	+14.6
6a	C	EtCH=O	10l	EtCH(OH) [e]	80	–
6b	C	CH ₃ I	12a	CH ₃	69	+18.4
6b	C	CO ₂	12b	CO ₂ Me [c]	74	–27.3
6b	C	[d]	12c	[f]	71	–64.6
10b	B	CO ₂	13	CH ₃	90	–12.5
10a	B	CH ₃ I	14	CO ₂ Me [c]	88	+4.7
7	B	CO ₂	15	CO ₂ Me [c]	78	–1.3
7	C	CO ₂	16	CO ₂ Me [c]	61	–21.4

[a] Alle Produkte fielen in ≥ 97% Diastereomeren- und Regioisomerenreinheit an. [b] c = 0.8–1.2 in CHCl₃. [c] Nach Veresterung der Säure mit Diazomethan. [d] (*E*)-CH₃CH=CHC(=O)Cl. [e] Epimerengemisch, (1'*R*):(1'*S*) = 85:15. [f] (*E*)-CH₃CH=CHC(=O).

denn selbst das sperrige Elektrophil Diisopropylketon wird zügig zu **10k** addiert; auch die Acylierung mit Säurechloriden zu **10f–h** verläuft epimerisierungsfrei und komplikationslos^[15].

Die nachfolgenden Kontrollexperimente unterstreichen die Bedeutung einer zweiten komplexierungsfähigen Gruppe^[16] in 4-Position für den Reaktionsverlauf: Der 4-Silylether^[6, 8] **6c** ist unter den Bedingungen der Varianten C (wie auch B) selbst bei –40 °C inert, während der 4-Methylether^[6, 8] **6b** bei –78 °C zügig deprotoniert wird und die diastereomerenreinen Substitutionsprodukte **12a–c** liefert (Schema 3, Tabelle 1).

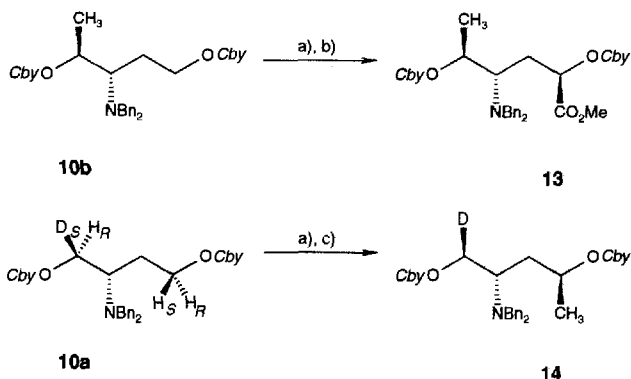


Schema 3. a) 1.5 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, 5 h bei –78 °C. b) EIX, –78 → 0 °C. **12a**: El = CH₃; **12b**: El = CO₂Me; **12c**: El = (*E*)-CH₃CH=CHC(=O).

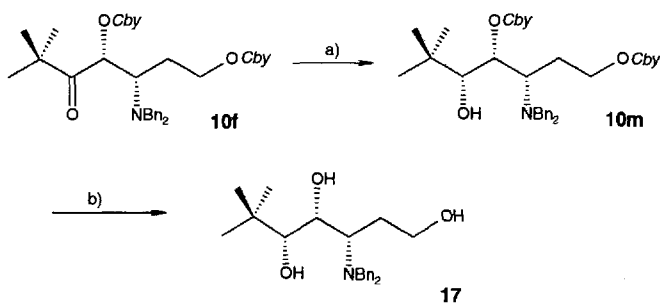
Wie an der Überführung des 1-Methylderivates **10b** in den Carbonsäureester^[18, 19] **13** demonstriert wurde, gelingt in einem zweiten Deprotonierungsschritt nach Variante B die gezielte Substitution an C-4 (Schema 4). Ein Schutz des 1- H_S -Atoms gegen Deprotonierung ist wegen des außerordentlich großen kinetischen H/D-Isotopeneffekts^[20] auch durch Deuterierung möglich: Im (1*S*)-Deuterio-Derivat **10a** wird unter dem Einfluß von (–)-Sparteine (Variante B) ausschließlich 4- H_S abgelöst; die anschließende Methylierung führt zum reinen kettenverlängerten Diol^[8, 19] **14**.

Die Konfiguration der Addukte **10** wurde exemplarisch durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse^[17] des Triols^[18] **17**, welches aus dem Keton **10f** gewonnen wurde (Schema 5), belegt.

Das in drei Stufen aus (*S*)-Glutaminsäure hergestellte (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)-1,5-pentandiyldicarbammat^[17, 8] **7** hingegen wird durch die (–)-Sparteine-Variante B hochselektiv an C-5 lithiiert, während Variante C wiederum, wenn auch in schlep-

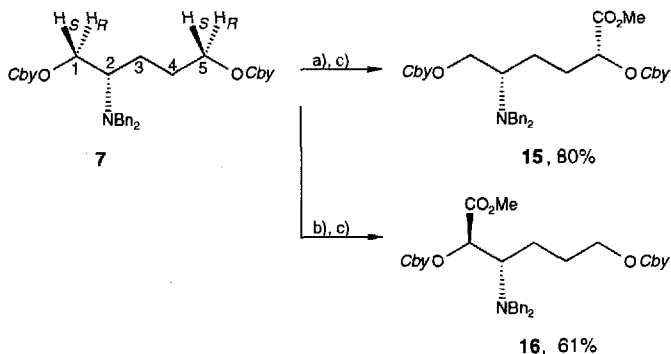


Schema 4. a) 1.5 Äquiv. (–)-Sparteïn, 1.5 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, 5 h bei –78 °C. b) 1. CO₂, 2. CH₃N₂; 90%. c) CH₃I, –78 → 0 °C; 86%.



Schema 5. a) NaBH₄, Et₂O, 0 °C, 2 h; *ds* = 5:1; LC-Trennung (Ether/Pentan (1:5) an Kieselgel), 70% **10m**. b) LiAlH₄, Et₂O, 12 h Rückfluß, 65%.

pender Reaktion, an C-1 ansetzt; die Carbonylierung und Veresterung liefern die reinen Isomere^[8] **15** bzw. **16** (Schema 6, Tabelle 1). Dieses Ergebnis läßt auf die Beteiligung eines sterisch ungünstigeren Homologen des bicyclischen Chelats vom Typ **8** schließen.



Schema 6. a) 1.5 Äquiv. (–)-Sparteïn, 1.5 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, 5 h bei –78 °C. b) 1.5 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, 5 h bei –78 °C. c) 1. CO₂, 2. CH₃N₂, –78 → 0 °C.

Die vorgestellten Verfahren bieten somit einen einfachen, gezielten Zugang zu nahezu stereoisomerenreinen Syntheseäquivalenten von Aminodihydroxyalkaniden wie **18** und **19**. Die



Abspaltung der Carbamatgruppe ist, wie oben gezeigt, reaktiv oder säureinduziert^[3b, 11a] möglich.

Experimentelles

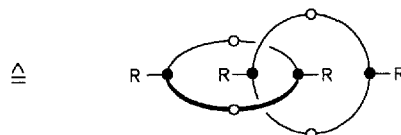
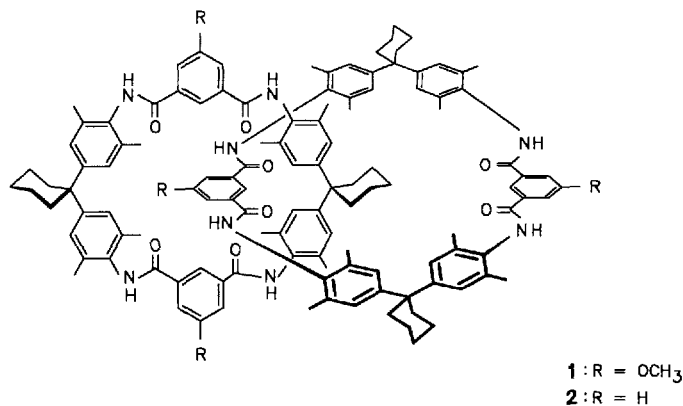
Variante C: Zur Lösung des Dicarbamats **6a** (595 mg, 1.00 mmol) in Ether (6 mL) tropfte man unter Kühlung mit Trockeneis/Aceton 1.50 mmol einer ca. 1.4 M Lösung von *sec*-Butyllithium in Isopentan/Cyclohexan. Nach 5 h Rühren bei –78 °C fügte man 1.70 mmol des Elektrophils hinzu und ließ die Reaktionsmischung langsam (14 h) bis auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung versetzte man die Mischung mit 6 mL Wasser. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ether/Pentan-Mischungen.

Nach Variante A oder B wurden zur Lösung des Dicarbamats **6a** 174 mg (1.50 mmol) TMEDA bzw. 351 mg (1.50 mmol) (–)-Sparteïn hinzugefügt.

Eingegangen am 23. März 1994 [Z 6789]

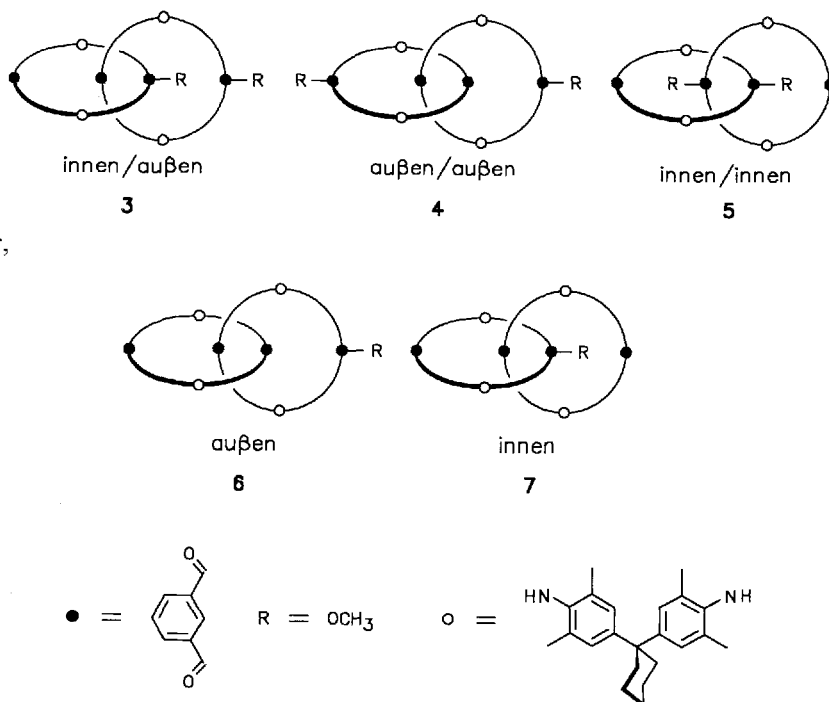
- [1] D. H. Rich in *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor), Pergamon, Oxford, 1990, Kap. 8.
- [2] J. Schwerdtfeger, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1505.
- [3] a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422; b) F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216.
- [4] a) O. Zschage, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 69; b) P. Beak, L. G. Carter, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363; c) S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708; d) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, *ibid.* **1994**, *116*, 3231; e) kurze Übersicht: P. Knochel, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1459.
- [5] Die Dirole **5a** [6d] und **5b** gewann man durch LiAlH₄-Reduktion [6a] der Dibenzyloxyester **4a** bzw. **4b**, welche in Anlehnung an das Verfahren von L. Velluz et al. [6c] aus (S)-Asparagin- bzw. (S)-Glutaminsäure erhalten wurden. **5a**: $[\alpha]_D^{20} = +17.4$ (*c* = 1.9 in CHCl₃); **5b**: $[\alpha]_D^{20} = +69.5$ (*c* = 1.2 in CHCl₃).
- [6] a) M. T. Reetz, M. T. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141; b) Übersicht: M. T. Reetz, *ibid.* **1991**, *103*, 1559 bzw. **1991**, *30*, 1531; c) L. Velluz, G. Amiard, R. Heymes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1012; d) P. Gmeiner, A. Kärtnner, D. Junge, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4325.
- [7] Die Dicarbamate **6a** (75%) und **7** (79%) wurden aus **5a** bzw. **5b** mit 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid nach dem Natriumhydridverfahren [3b] hergestellt. Für die Synthese des Silyl ethers **6c** wurde **5a** selektiv mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid an der 4-OH-Gruppe silyliert und dann nach [3b] carbamoyliert. Den Methylether **6b** erhielt man nach Desilylierung (mit Tetrabutylammoniumfluorid) von **6c**, gefolgt von der O-Methylierung (Methyliodid, Natriumhydrid). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 1.0–1.03 in CHCl₃): **6a** = –40.9; **6b** = –28.5; **6c** = –14.4; **7** = –11.8.
- [8] Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende C,H-Analysen (*C* ± 0.3, *H* ± 0.3) erhalten.
- [9] Die Umsetzung von **6a** nach Variante B ergab mit CO₂ nur das Regioisomere **10c**, mit (CH₃)₃SnCl entstanden die Produkte **10e** und **11e** im Verhältnis 7:3; **11e**: $[\alpha]_D^{20} = -37.8$ (*c* = 2.0 in CHCl₃).
- [10] Die Struktur des bicyclischen Chelats ist noch unbekannt; die Formulierung **8** bietet nur eine plausible Deutung des Reaktionsverhaltens. Dabei ist auch offen, ob die stärker basische Oxo-Gruppe, das Ester-Sauerstoff-Atom oder beide das Lithium-Kation komplexieren [11–13].
- [11] Hinweise auf verwandte bicyclische Chelate von 1,3- und 1,4-Dicarbamaten: a) M. Paetow, H. Ahrens, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5327; b) *ibid.* **1992**, *33*, 5323.
- [12] Röntgenstrukturanalyse eines lithiierten Carbamats, vgl.: M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321.
- [13] Die *γ*-N,N-Dibenzylaminogruppe ist ein schlechter Komplexbildner für Li⁺, vgl.: P. Sommerfeld, D. Hoppe, *Synlett* **1992**, 764.
- [14] Die Isomerenverhältnisse wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Nachweisgrenze für das Unterschuß-Diastereomer und -Regioisomer beträgt ca. 3%. Die Enantiomerenreinheit der Substitutionsprodukte beträgt > 98% *ee*. Sie wird durch das Diol **5a** vorgegeben, in welchem eine Verunreinigung durch *ent*-**5a** nicht nachgewiesen werden konnte [GC-Analyse des Alkohols **6c** als *N*-(S)-(1-Phenylethyl)urethan]. Eine Racemisierung während der Lithiierung ist auszuschließen, da die sehr unwahrscheinliche Deprotonierung am stereogenen Zentrum C-2 von **6** oder **7** zur Zersetzung durch Eliminierung führen würde.
- [15] Im allgemeinen nimmt die Acylierung von primären und sekundären Alkyllithium-Verbindungen einen uneinheitlichen Verlauf aufgrund von Deprotonierungs- und Additionsreaktionen des gebildeten Ketons.
- [16] Zum Chelateffekt von Carbamoyloxygruppen bei der Lithiierung vgl.: a) D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*,

- 932; b) J. E. Resek, P. Peak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; d) P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
- [17] Röntgenstrukturanalyse von **17**: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Mo α -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å), Graphitmonochromator, $T = 20$ °C, Kristallabmessungen $0.63 \times 0.31 \times 0.32$ mm, $C_{23}H_{33}NO_3$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 9.357(1)$, $b = 10.931(1)$, $c = 22.109(2)$ Å, $V = 2261.3(3)$ Å 3 , $\rho_{\text{calc}} = 1.09$ g cm $^{-3}$, $m(\text{MoK}\alpha) = 0.7$ cm $^{-1}$, $Z = 4$, 2180 gemessene Reflexe, 2180 unabhängige Reflexe, 984 Reflexe mit $I \geq 2\sigma(I)$, ω -2 θ -Scan, $2\theta_{\text{max}} = 50.2^\circ$, Scangeschwindigkeit 5.5 – 16.5 min $^{-1}$. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden mit dem Programm SHELXS-86 gelöst. Die Verfeinerung aller Nichtwasserstoffatome auf der Basis von F_o^2 erfolgte mit dem Programm SHELXL-93. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet. Wichtungsschema: $wR^2 = [\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]^2 / \sum[w(F_o^2)^2]]^{1/2}$, $R(R_w) = 0.055$ (0.119), Restelektronendichte 0.30 e Å $^{-3}$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58248 angefordert werden.
- [18] **17**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 0.90$ (s, 1-CH $_3$), 2.10 (m, 5-H), 3.04 (dt, $^3J(\text{H}_3, \text{H}_4) = 4.9$ Hz, 2H, $^3J(\text{H}_4, \text{H}_5) = 8.7$ Hz, 3H), 3.30 (d, 2-H), 3.63–3.75 (dd, 3-H; m, 6-H), 3.82 (m, $^3J(\text{H}_3, \text{H}_6) = 10.6$ Hz, 6-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26.23$ (C-1-CH $_3$), 28.95 (C-5), 34.87 (C-1), 56.80 (C-4), 61.73 (Benzyl), 54.82 (C-6), 72.42 (C-3), 76.95 (C-2).
- [19] **13**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.10$ – 1.80 (m, Ox-CH $_3$), 1.40 (d, $^3J(\text{H}_1, \text{H}_2) = 6.4$ Hz, 2H), 2.15 (m, 4-H), 3.05 (m, 3-H), 3.60 (s, 7-H), 3.61–3.79 (m, 10-H, 14-H, 17-H), 3.95 (d, 16-H), 5.18 (dd, $^3J(\text{H}_4, \text{H}_5) = 6.6$ Hz, 3H), 5.41 (dq, $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3) = 3.8$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18.23$ (C-1), 27.98 (C-4), 52.15 (C-7), 54.88 (C-14, C-15), 57.50 (C-3), 70.28, 70.39 (C-2 und C-5), 127.23, 128.51, 129.02, 139.84 (Ph), 171.94 (C-6). **14**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.10$ – 1.80 (m, Ox-CH $_3$), 1.55 (d, 5-H), 2.15 (m, 3-H), 3.20 (m, 2-H), 3.62–3.90 (m, 9-H, 13-H, 15-H, 16-H), 4.27 (d, $^3J(\text{H}_1, \text{H}_2) = 4.7$ Hz, 2H), 5.25 (tq, $^3J(\text{H}_3, \text{H}_4) = 6.8$ Hz, 3H, $^3J(\text{H}_4, \text{H}_5) = 6.2$ Hz, 4H), 7.21–7.42 (Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.56$ (C-5), 31.83 (C-3), 53.74 (C-2), 54.41 (C-15, C-16), 61.23 (t, C-1), 70.14 (C-4), 127.26, 128.44, 129.33, 139.73 (Ph).
- [20] D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 394.



zueinander senkrechte Präorganisation der an der Catenanbildung beteiligten Bausteine – auf drei Effekten beruht: der sterischen Komplementarität, der H-Brücken-Wechselwirkung zwischen Carbonylsauerstoff- und Amidwasserstoffatomen sowie auf π - π -Wechselwirkungen^[7] der Benzolringe von Wirt- und Gast-Bauteilen^[5, 6].

Wir berichten nun über die Synthese der isomeren Catenane **3**–**5** sowie **6** (Schema 1) und die daraus ableitbaren Rück-



Schema 1. Die drei isomeren disubstituierten Catenane **3**–**5** sowie die beiden monosubstituierten Catenane **6** und **7**.

Isomere Catenane vom Lactamtyp und ihr Bildungsmechanismus

Stephan Ottens-Hildebrandt, Stephan Meier, Wolfgang Schmidt und Fritz Vögtle*

Catenane^[1] sind, wie die steigende Zahl von Veröffentlichungen zeigt, Verbindungen, die in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen haben. Hervorzuheben sind hierbei die Arbeiten von Sauvage et al.^[2] und Stoddart et al.^[3], durch die bestimmte Gruppen von Catenanen gut zugänglich geworden sind. Der Grund für die hierbei erzielten hohen Ausbeuten liegt in der geschickten Nutzung von supra-molekularen Templateffekten^[4]. Auch die 1992 entdeckten ein-^[5] und zweistufigen Synthesen^[6] des neutralen Catenantyps **1**, **2** zeichnen sich bei verblüffend einfachen Bausteinen durch bemerkenswerte Ausbeuten aus. Die Frage nach dem Mechanismus der Bildung von Catenanen dieses Octalactamtyps, insbesondere nach der zugrundeliegenden Templatewechselwirkung, ist jedoch noch nicht hinlänglich beantwortet. Bisher wird angenommen, daß die „Orthogonalisierung“ – die

schlüsse auf deren Bildungsmechanismus. Das zur Synthese des monomethoxysubstituierten Catenans **6** entwickelte Verfahren eröffnet dabei erstmals den Zugang zu Catenanen vom Lactamtyp, die aus zwei verschiedenen ineinander verflochtenen Makrocyclen bestehen. Es ermöglicht darüber hinaus den Nachweis der Entstehung von Catenanen schon mit Hilfe der Massenspektrometrie^[8].

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. S. Ottens-Hildebrandt, Dipl.-Chem. S. Meier, Dipl.-Chem. W. Schmidt
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Telefax: Int. + 228/735662