

Schema 4. Reduktion der C-N-Doppelbindung in **2b** und **14** ( $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 22 °C).

Diastereomerengemisch von **16a** und **b** (5:1), im zweiten wird das Tripeptid **17** diastereomerenrein gebildet (500 MHz-<sup>1</sup>H-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  $\alpha$ -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 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. Pompilio, 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. Chernogla佐va, 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. Sugasawa, M. Adachi, T. Toyoda, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 445.
  - [6] P. Gmeiner, 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] 1**b**:  $[\alpha]_D^{25} = -54.6$  ( $c = 1.0$  in DMSO); Schmp. 108 °C (Zers.);  $^1\text{H-NMR}$  (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-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-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); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, [D<sub>6</sub>]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**:  $[\alpha]^{25}_D$  = +39.7 ( $c$  = 1.0 in DMSO); Schmp. 140 °C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, [D<sub>6</sub>]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, 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-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-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); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, [D<sub>6</sub>]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.

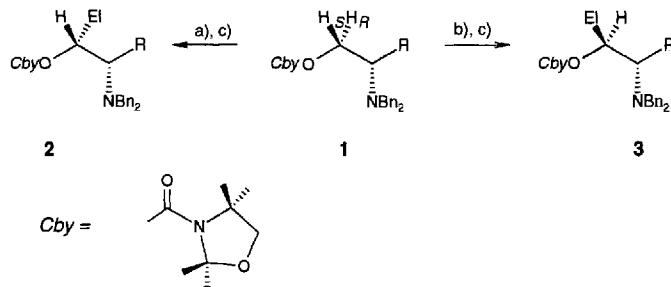
- [10] *O-(1 H -Benzotriazol -1 -yl) -N,N,N',N' -tetramethyluroniumtetrafluoroborat* (TBTU); R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.

[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*

Enantiomerenreine  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -hydroxsäuren wie auch Aminopolyole gewinnen steigende Bedeutung für die Konstruktion von Enziminhibitoren<sup>[1]</sup>. 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)<sup>[2]</sup>. Während in Gegenwart des achiralen Additivs *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (TMEDA, Variante A)



Schema 1. Variante A: a) *s*BuLi, TMEDA, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; Variante B: b) *s*BuLi, (-)-Spartein, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; c) Elektrophil EIIX.

[\*] Prof. Dr. D. Hoppe, W. Guarneri, 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<sub>R</sub> führt, bewirkt der Zusatz von (–)-Spartein (Variante B) die Abstraktion von H<sub>S</sub><sup>[3, 4]</sup>.

Bei der Übertragung der Methode auf das aus (*S*)-Asparaginsäure über das Diol<sup>[5, 6]</sup> 5a gewonnene Dicarbamat<sup>[7, 8]</sup> 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).

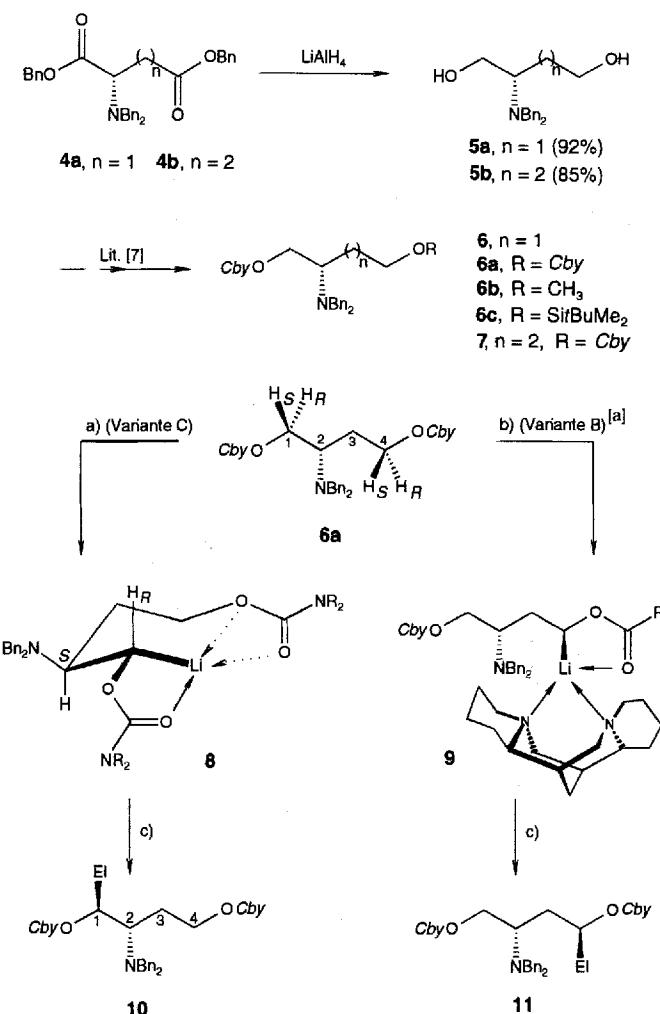


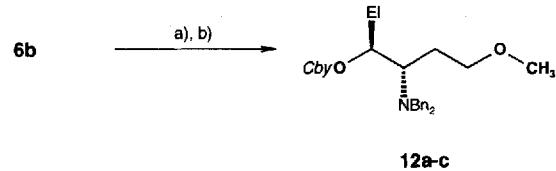
Tabelle 1. Hergestellte Aminoalkandiol-Derivate 10 und 12–16.

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

[a] Alle Produkte fielen in ≥ 97% Diastereomeren- und Regiosomerenreinheit an. [b] c = 0.8–1.2 in CHCl<sub>3</sub>. [c] Nach Veresterung der Säure mit Diazomethan. [d] (E)-CH<sub>3</sub>CH=CHC(=O)Cl. [e] Epimerengemisch, (1'R):(1'S) = 85:15. [f] (E)-CH<sub>3</sub>CH=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<sup>[15]</sup>.

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



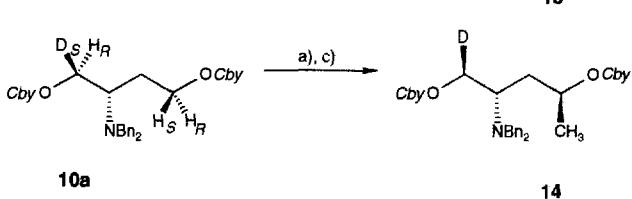
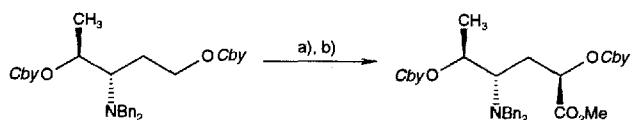
Schema 3. a) 1.5 Äquiv. sBuLi, Et<sub>2</sub>O, 5 h bei −78 °C. b) EIX, −78 → 0 °C. **12a**: El = CH<sub>3</sub>; **12b**: El = CO<sub>2</sub>Me; **12c**: El = (E)-CH<sub>3</sub>CH=CHC(=O).

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

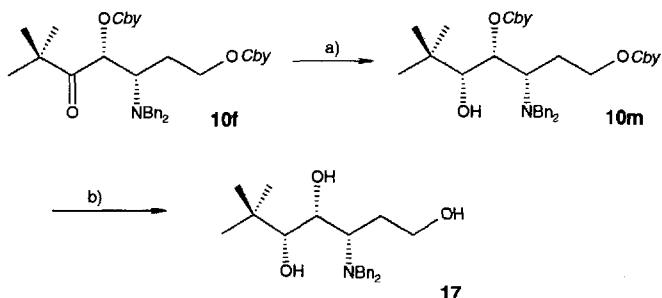
Die Konfiguration der Addukte **10** wurde exemplarisch durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse<sup>[17]</sup> des Triols<sup>[18]</sup> **17**, welches aus dem Keton **10f** gewonnen wurde (Schema 5), belegt.

Das in drei Stufen aus (*S*)-Glutaminsäure hergestellte (*S*)-2-(*N,N*-Dibenzylamino)-1,5-pentandiylidcarbamat<sup>[7, 8]</sup> **7** hingenommen wird durch die (–)-Spartein-Variante B hochselektiv an C-5 lithiiert, während Variante C wiederum, wenn auch in schlepp-

Die Variante B mit Spartein ergab die diastereomerenreinen Substitutionsprodukte **10** und **11** in wechselnden Anteilen<sup>[19]</sup>. Da nur mit besonders reaktiven Elektrophilen wie CH<sub>3</sub>OD und CO<sub>2</sub> fast ausschließlich die Regiosomere **10** entstanden, vermuteten wir, daß unter Beteiligung der 4-Carbamoyloxy-Gruppe rasch ein bicyclisches Chelat<sup>[10, 11]</sup> wie **8** gebildet wird und **8** sich nur langsam mit dem Spartein-Komplex **9** ins Gleichgewicht setzt. Diese Hypothese wurde eindrucksvoll bestätigt, als wir die Lithiierung in Abwesenheit eines externen Komplexbildners (Variante C) ausführten<sup>[3]</sup>: Nach dem Abfangen der intermedialen Lithiumverbindung mit verschiedenartigen Elektrophilen gewannen wir ausschließlich die diastereomerenreinen Regiosomere **10**<sup>[18, 14]</sup> (Tabelle 1). Die vermutete Zwischenstufe **8** zeichnet sich durch hohe Reaktivität bei geringer Basizität aus,

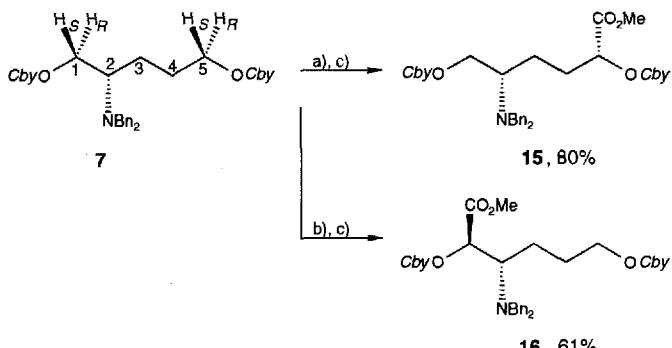


Scheme 4. a) 1.5 Äquiv. (–)-Sparteine, 1.5 Äquiv. *s*BuLi, *Et*<sub>2</sub>O, 5 h bei –78 °C. b) 1.  $\text{CO}_2$ , 2.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; 90%. c)  $\text{CH}_3\text{I}$ , –78 → 0 °C; 86%.



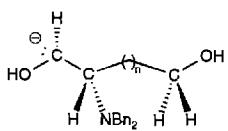
Scheme 5. a)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C, 2 h; *ds* = 5:1; LC-Trennung (Ether/Pentan (1:5) an Kieselgel), 70% 10m. b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 12 h Rückfluß, 65%.

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

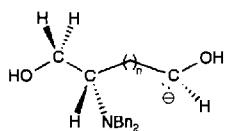


Scheme 6. a) 1.5 Äquiv. (–)-Sparteine, 1.5 Äquiv. *s*BuLi, *Et*<sub>2</sub>O, 5 h bei –78 °C. b) 1.5 Äquiv. *s*BuLi, *Et*<sub>2</sub>O, 5 h bei –78 °C. c) 1.  $\text{CO}_2$ , 2.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , –78 → 0 °C.

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



18 ( $n = 1,2$ )



19 ( $n = 1,2$ )

Abspaltung der Carbamatgruppe ist, wie oben gezeigt, reduktiv oder säureinduziert<sup>[3b, 11a]</sup> möglich.

### Experimentelles

Variante C: Zur Lösung des Dicarbamats 6a (595 mg, 1.00 mmol) in Ether (6 mL) tropfte man unter Kühlung mit Trockenlis/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 zur 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 eingeengt. 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) (–)-Spartein 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 Dibole 5a [6d] und 5b gewann man durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion [6a] der Dibenzylester 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  $\text{CHCl}_3$ ); 5b:  $[\alpha]_D^{20} = +69.5$  (*c* = 1.2 in  $\text{CHCl}_3$ ).
- [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. Kärtner, 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 Silylethers 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  $\text{CHCl}_3$ ): 6a = –40.9; 6b = –28.5; 6c = –14.4; 7 = –11.8.
- [8] Von allen neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende C,H-Analysen ( $\pm 0.3$ , H  $\pm 0.3$ ) erhalten.
- [9] Die Umsetzung von 6a nach Variante B ergab mit  $\text{CO}_2$  nur das Regiosomere 10c, mit  $(\text{CH}_3)_3\text{SnCl}$  entstanden die Produkte 10e und 11e im Verhältnis 7:3; 11e:  $[\alpha]_D^{20} = -37.8$  (*c* = 2.0 in  $\text{CHCl}_3$ ).
- [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  $\gamma$ -*N,N*-Dibenzylaminogruppe ist ein schlechter Komplexbildner für  $\text{Li}^+$ , vgl.: P. Sommerfeld, D. Hoppe, *Synlett* 1992, 764.
- [14] Die Isomerieverhältnisse wurden  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Die Nachweisgrenze für das Unterschub-Diasteromer und -Regiosomere 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,

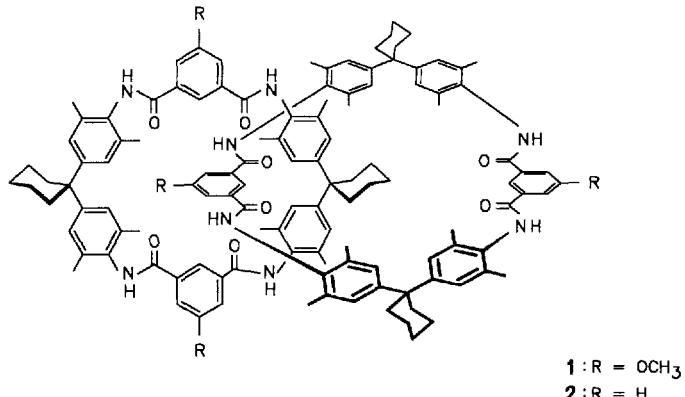
932; b) J. E. Resek, P. Peak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405; c) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; d) P. Peak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.

[17] Röntgenstrukturanalyse von **17**: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Mo<sub>K<sub>α</sub></sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71069 \text{ Å}$ ), Graphitmonochromator,  $T = 20^\circ\text{C}$ , Kristallabmessungen  $0.63 \times 0.31 \times 0.32 \text{ mm}$ , C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>, orthorhomatisch, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>,  $a = 9.357(1)$ ,  $b = 10.931(1)$ ,  $c = 22.109(2) \text{ Å}$ ,  $V = 2261.3(3) \text{ Å}^3$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.09 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $m(\text{Mo}_K) = 0.7 \text{ cm}^{-1}$ ,  $Z = 4$ , 2180 gemessene Reflexe, 984 Reflexe mit  $I \geq 2\sigma(I)$ ,  $\omega$ -20-Scan,  $2\theta_{\text{max}} = 50.2^\circ$ , Scangeschwindigkeit  $5.5 - 16.5 \text{ min}^{-1}$ . 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:  $wR^2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2]/[\sum w(F_c^2)]^{1/2}$ ,  $R(R_w^2) = 0.055$  (0.119), Restelektronendichte 0.30 e  $\text{Å}^{-3}$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58248 angefordert werden.

[18] **17**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 0.90$  (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.10 (m, 5-H), 3.04 (dt, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 4.9 Hz, 2H), 8.7 Hz, 3H), 3.30 (d, 2-H), 3.63 – 3.75 (dd, 3-H; m, 6-H), 3.82 (m, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>6</sub>) = 10.6 Hz, 6-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 26.23$  (C-1-CH<sub>3</sub>), 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).

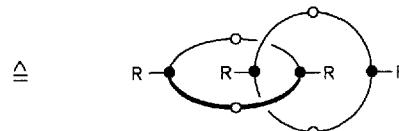
[19] **13**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 1.10 - 1.80$  (m, Ox-CH<sub>3</sub>), 1.40 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 6.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 4-H), 3.05 (m, 3-H), 3.60 (s, 7-H), 3.61 – 3.79 (m, 10-H, 14-H, 17-H), 3.95 (d, 16-H), 5.18 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 6.6 Hz, 3H), 5.41 (dq, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>) = 3.8 Hz, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.23$  (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**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 1.10 - 1.80$  (m, Ox-CH<sub>3</sub>), 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, <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>) = 4.7 Hz, 2H), 5.25 (tq, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>) = 6.8 Hz, 3H), 5.18 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>) = 6.2 Hz, 4H), 7.21 – 7.42 (Ph); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.56$  (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.



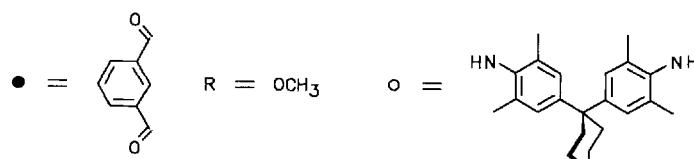
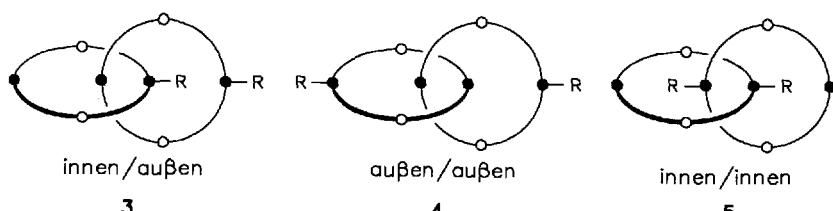
**1**: R = OCH<sub>3</sub>

**2**: R = H



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  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen<sup>[7]</sup> der Benzolringe von Wirt- und Gast-Bauteilen<sup>[5, 6]</sup>.

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<sup>[1]</sup> 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.<sup>[2]</sup> und Stoddart et al.<sup>[3]</sup>, durch die bestimmte Gruppen von Catenanen gut zugänglich geworden sind. Der Grund für die hierbei erzielten hohen Ausbeuten liegt in der geschickten Nutzung von supramolekularen Templateffekten<sup>[4]</sup>. Auch die 1992 entdeckten ein-<sup>[5]</sup> und zweistufigen Synthesen<sup>[6]</sup> 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 Templatwechselwirkung, ist jedoch noch nicht hinlänglich beantwortet. Bisher wird angenommen, daß die „Orthogonalisierung“ – die

\* 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

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 verschlungenen Makrocyclen bestehen. Es ermöglicht darüber hinaus den Nachweis der Entstehung von Catenanen schon mit Hilfe der Massenspektrometrie<sup>[8]</sup>.