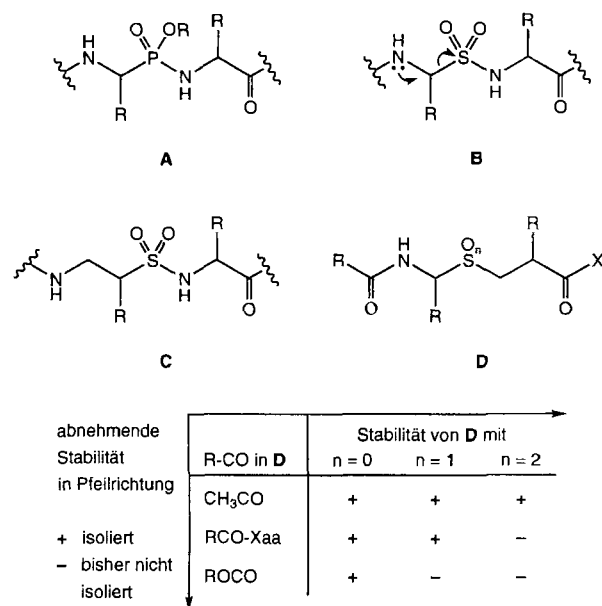


# Herstellung von $\Psi[\text{SCH}_2]$ -, $\Psi[\text{SOCH}_2]$ - und $\Psi[\text{SO}_2\text{CH}_2]$ -Peptid-Isosteren\*\*

Thimo L. Sommerfeld und Dieter Seebach\*

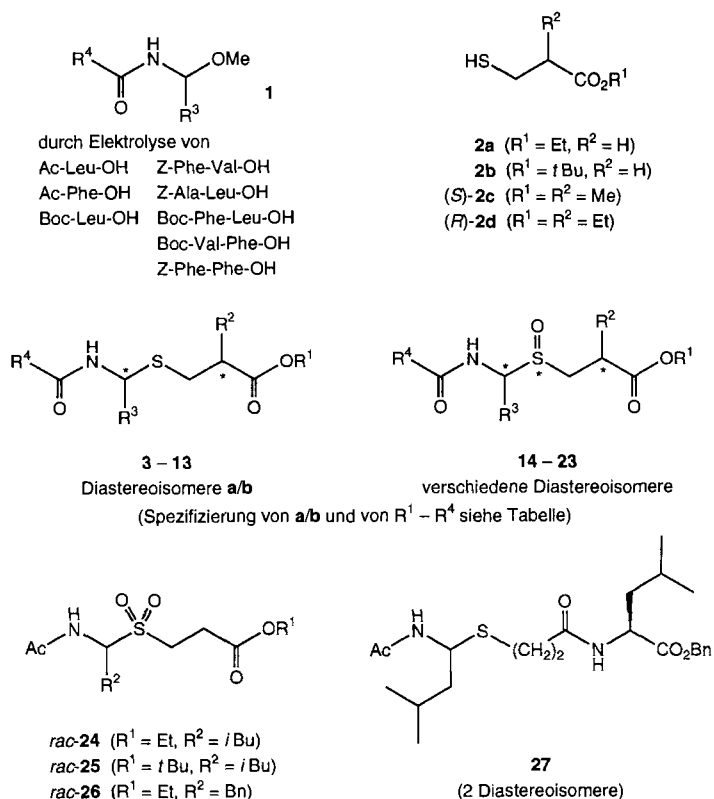
Während  $\alpha$ -Amino-phosphonsäureamid-Einheiten stabile Bausteine in Peptiden sind (**A**) und als Analoga für die tetraedrischen Zwischenstufen von Peptidspaltungen dienen<sup>[1a]</sup>, ist es trotz zahlreicher Versuche nicht gelungen, entsprechende Schwefelderivate **B** zu synthetisieren, was auf die in Schema 1 durch Pfeile angedeutete Eliminierung zurückgeführt wird<sup>[1b]</sup> (vgl. Bildung und Spaltung von Hydrogensulfit-Addukten). Es ist klar, daß bei den  $\beta$ -Amino-sulfonsäurederivaten **C** diese Komplikation nicht auftritt<sup>[2]</sup>. Wir haben nun neuartige Peptid-Isostere<sup>[3]</sup> vom Typ **D** hergestellt ( $n = 0, 1, 2$ ), deren Stabilität von einem delikaten Zusammenspiel der Donorwirkung der RCONH-Gruppe und der Abgangsgruppenfähigkeit der  $\text{SO}_n\text{CH}_2$ -Gruppe abhängt (siehe tabellarische Zusammenfassung in Schema 1).



Schema 1. Peptid-Analoga **A–D** mit phosphor- und schwefelhaltigen Gruppen in der Kette. Die Stabilität der hier vorgestellten Schwefelderivate **D** ist von der Oxidationsstufe des Schwefels und der Art der Acylgruppe am Stickstoff abhängig. RCO-Xaa symbolisiert eine *N*-geschützte Aminosäureeinheit, ROCO eine Carbamat-Schutzgruppe; Beispiele siehe Schema 2, Tabelle 1 und Arbeitsvorschriften.

Die Acetalderivate **D** wurden wie folgt erhalten: Die durch anodische Oxidation von Aminosäuren und *N*-geschützten Peptiden leicht zugänglichen *N,O*-Acetale **1**<sup>[4]</sup> wurden mit  $\beta$ -Mercapto-carbonsäureestern **2**<sup>[5]</sup> umgesetzt. Die durch Lewis-Säure vermittelte MeO/RS-Substitution lieferte die Sulfide **3–13** (**D**,  $n = 0$ ). Ihre anschließende Oxidation mit Tetrabutylammonium-peroxomonosulfat (TBA-Oxon)<sup>[6]</sup> ergab die Sulfoxide **14–23** (**D**,  $n = 1$ ) und Sulfone **24–26** (**D**,  $n = 2$ ) (siehe

Tabelle 1 und Arbeitsvorschriften). Außer den Verbindungen **3–26** mit C-terminaler wurde auch das Dipeptid-Analogon **27** mit N-terminaler schwefelhaltiger  $\delta$ -Aminosäure hergestellt (Schema 2).



Schema 2. Bausteine **1** und **2** sowie Produkte **3–13** mit Sulfid-, **14–23** mit Sulfoxid- und **24–27** mit Sulfonstruktur („*N,S*-, *N,SO*- und *N,SO*<sub>2</sub>-Acetalstruktur“). Angaben über Bedingungen der Umacetalisierung (**1** → **3–13**) und der Oxidation (**3–13** → **14–26**) siehe Text, Arbeitsvorschriften und Tabelle 1. Bn = Benzyl.

Die Reaktion von **1** mit **2**, die in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Trockeneistemperatur über *N*-Acyliminium-Ionen führt, gelang am besten mit  $\text{BF}_3$ -Ether als Lewis-Säure und verlief wie mit anderen Nucleophilen<sup>[4]</sup> nicht diastereoselektiv. Die im Verhältnis 4:3 bis 1:2, gewöhnlich zu über 90%, gebildeten epimeren Sulfide (*N,S*-Acetale) **7a–13a** und **7b–13b** wurden durch – verlustreiche – Chromatographie oder durch Kristallisation getrennt und rein isoliert. Für ihre anschließende Oxidation erwies sich das Oxon den anderen getesteten Reagentien weit überlegen: In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bleibt die Reaktion bei tiefer Temperatur ( $-75^\circ\text{C}$ , 30–60 min) sauber auf der Sulfoxidstufe stehen, und unter „drastischeren“ Bedingungen (Überschuß Oxon, 1–2 h,  $-30$  bis  $-20^\circ\text{C}$ ) entstehen die Sulfone<sup>[7]</sup>, welche allerdings nur im Falle der *N*-Acetylderivate **24–26** in geringen Ausbeuten rein isoliert werden konnten.

Von den jeweils möglichen zwei epimeren Sulfoxiden wurde häufig eines sehr selektiv gebildet (siehe letzte Spalte von Tabelle 1). Die meist ölig anfallenden Sulfide **3–13** waren als Rohprodukte (**4**, **5**, **9** und **11**) rein genug oder wurden nach der Chromatographie<sup>[8]</sup> direkt zu den Sulfoxiden oxidiert. Wenigstens eines der stereoisomeren Sulfoxide konnte in der Regel in reiner Form isoliert und voll charakterisiert werden (Elementaranalyse,  $[\alpha]_D$ , Schmp., IR-, NMR- und Massen-Spektren)<sup>[9]</sup>. Die Zugänglichkeit beider Diastereoisomere könnte für mögliche Wirkstoffforschungen mit diesen neuartigen Peptid-Analoga

[\*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. T. L. Sommerfeld  
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule ETH-Zentrum  
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/632-1144

[\*\*] Teil der Doktorarbeit von T. L. Sommerfeld, Dissertation Nr. 10842, ETH Zürich, 1994.

Tabelle 1. Aus *N,O*-Acetalen **1** und  $\beta$ -Mercaptoestern **2** gebildete Sulfide **3–13** und daraus durch Oxidation mit Tetrabutylammonium-peroxomonosulfat (TBA-Oxon) hergestellte Sulfoxide **14–23**. Die Diastereoisomere **7a–13a** wandern jeweils schneller bei der Chromatographie auf Kieselgel als die Epimere **7b–13b**. Bn = Benzyl.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> (Konfig. von <b>2</b> )	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> CO	Nr.	Sulfide Ausb. [%]	a:b	Nr.	Sulfoxide Ausb. [%]	Diastereoisomeren- Verhältnis
Et	H	<i>i</i> Bu	Boc	<b>3</b>	33 [b]				
Et	H	<i>i</i> Bu	Ac	<b>4</b>	93 [a]		<b>14</b>	35 [b]	> 20:1
<i>i</i> Bu	H	<i>i</i> Bu	Ac	<b>5</b>	82 [a]		<b>15</b>	86 [b]	4:1
Et	H	Bn	Ac	<b>6</b>	38 [b]		<b>16</b>	60 [b]	> 20:1 [d]
Me	Me ( <i>S</i> )	<i>i</i> Bu	Ac	<b>7</b>	38 [b]	4:3 [c]	<b>17</b>	70 [a]	1:1 [e] aus <b>7a</b>
Me	Me ( <i>S</i> )	Bn	Ac	<b>8</b>	52 [b]	1:1 [d]	<b>18</b>	92 [a]	> 20:1 [d] aus <b>8a</b> [f]
								99 [a]	9:1 [d] aus <b>8b</b> [g]
Me	Me ( <i>S</i> )	<i>i</i> Pr	Z-Phe	<b>9</b>	94 [a]	4:3 [d]	<b>19</b>	66 [b]	9:1 [e] aus <b>9a</b>
								46 [b]	9:1 [e] aus <b>9b</b>
Me	Me ( <i>S</i> )	<i>i</i> Bu	Z-Ala	<b>10</b>	56 [b]	4:5 [c]	<b>20</b>	96 [a]	3:1 [e] aus <b>10a</b>
								95 [a]	3:2 [e] aus <b>10b</b>
Me	Me ( <i>S</i> )	<i>i</i> Bu	Boc-Phe	<b>11</b>	94 [a]	1:1 [d]	<b>21</b>	86 [a]	2:1 [d] aus <b>11a</b> [h]
								98 [a]	7:1 [e] aus <b>11b</b>
Me	Me ( <i>S</i> )	Bn	Z-Phe	<b>12</b>	81 [b]	1:1 [d]	<b>22</b>	99 [a]	4:1 [d] aus <b>12a</b> [i]
								99 [a]	1:1 [e] aus <b>12b</b>
Et	Et ( <i>R</i> )	Bn	Boc-Val	<b>13</b>	51 [b]	1:2 [d]	<b>23</b>	50 [d]	> 20:1 aus <b>13b</b>

[a] Ausbeute an Rohprodukt laut NMR. [b] Ausbeute an chromatographiertem Produkt. [c] Diastereoisomere chromatographisch getrennt. [d] Durch fraktionierende Kristallisation getrennt. [e] Nicht getrennt, aber häufig analysenrein erhalten durch Chromatographie oder Ausfällen. [f] Schmp. 86 °C. [g] Schmp. 88–89 °C. [h] Hauptprodukt: Schmp. 146–147 °C. [z]<sub>D</sub> = +36.5 (*c* = 1, MeOH). [i] Siehe Angaben in der Arbeitsvorschrift.

eher ein Vorteil sein. Die Zuordnung der Konfiguration am acetalartigen C-Atom der Verbindungen **7–23** und gegebenenfalls am Sulfoxid-Zentrum gelang bisher noch nicht; da eine chemische Korrelation unmöglich ist, versuchen wir zur Zeit, von den festen Verbindungen für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle zu züchten.

#### Arbeitsvorschriften

**12a, 12b:** Zur Lösung von 2.00 g (4.62 mmol) des entsprechenden *N,O*-Acetals **1** (aus Z-Phe-Phe-OH, siehe Schema 2) und 1.24 g (9.24 mmol) des Thiols **2c** in 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei –78 °C unter Argon 0.580 mL (4.62 mmol) BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt, bis durch DC kein Edukt mehr zu erkennen war (30 min), und wurde dann mit einigen mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Man arbeitete mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-, gesättigter NaCl-Lösung und MgSO<sub>4</sub> auf. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 2.00 g (81 %) des Sulfids (*N,S*-Acetals) **12** als 1:1-Gemisch von zwei Epimeren (**12a** und **12b**), die sich durch fraktionierende Kristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan trennen ließen.

**22** (zwei Diastereomere): Eine Lösung von 1.24 g (2.32 mmol) des leichter kristallisierenden Epimers **12a** (Schmp. 131–132 °C, [z]<sub>D</sub> = –47.6 (*c* = 0.9, MeOH)) in 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei –78 °C mit 1.77 g (2.55 mmol) Tetrabutylammonium-peroxomonosulfat (in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) versetzt. Nach ca. 30 min (DC-Kontrolle) gab man H<sub>2</sub>O und EtOAc zu, extrahierte die organische Phase zweimal mit H<sub>2</sub>O und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Abziehen des Lösungsmittels ergab quantitativ das Sulfoxid **22** (Epimerenverhältnis 4:1). Fraktionierende Kristallisation aus Essigester/Hexan lieferte reines Haupt- und Nebenprodukt **22** vom Schmp. 124–125 °C, [z]<sub>D</sub> = –83.6 (*c* = 1, MeOH) bzw. 126–129 °C, [z]<sub>D</sub> = +115.2 (*c* = 0.5, MeOH).

Eingegangen am 20. September 1994 [Z 7333]

**Stichworte:** Peptid-Isostere · Schwefelverbindungen

- [1] a) P. A. Bartlett, C. K. Marlowe, *Science* **1987**, 235, 569; b) T. Shiba, K. Miyoshi, S. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 254; W. F. Gilmore, H.-J. Lin, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4535; D. Merricks, P. G. Sammes, E. R. H. Walker, K. Henrick, M. M. McPartlin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2169.
- [2] W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 409; *ibid.* **1992**, 33, 6389; W. J. Moree, L. C. van Gent, L. C. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1133. Auch in den soeben beschriebenen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Amino-sulfonsäureamid-haltigen Peptid-Isosteren ist keine Eliminierung möglich: C. Gennari, B. Salom, D. Potenza, A. Williams, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 106, 2067.
- [3] J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699.
- [4] P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 843; T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590; D. Seebach, R. Chareczuk, C. Gerber, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 401; C. Gerber, D. Seebach, *ibid.* **1991**, 74, 1373.

- [5] M. Shimazaki, J. Hasegawa, K. Kan, K. Nomura, Y. Nose, H. Kondo, T. Ohashi, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3139. Statt der hier beschriebenen Cl/SH-Substitution wendeten wir die Mitsunobu-Reaktion mit dem käuflichen Hydroxyester an. Zur Herstellung von (*S*)-2-Hydroxymethyl-buttersäure-ethylester, dem Vorläufer von (*R*)-**2d**, siehe J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, 40, 172; M. Sefkow, A. Neidlein, T. Sommerfeld, F. Sternfeld, M. A. Maestro, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 719.
- [6] B. M. Trost, R. Braslau, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 532.
- [7] Unsere Substrate wurden viel schneller oxidiert als die von Trost et al. [6] getesteten Sulfide. Da unsere Produkte **14–26** basenempfindlich sind, darf nicht, wie empfohlen [6], in Gegenwart von Hydrogencarbonat gearbeitet werden.
- [8] Unter neutralen, schwach basischen oder schwach sauren Bedingungen sind die Verbindungen **3–13** stabil und gut handhabbar; die Verbindungen **3–6**, **8a** und **8b** wurden auch durch korrekte Elementaranalysen charakterisiert.
- [9] Die Verbindungen **24–27** wurden chromatographisch gereinigt und NMR-spektroskopisch identifiziert.

## Die Synthese von 1,2-Diphospholid-Ionen

Nicole Maigrot, Narcis Avarvari, Claude Charrier und François Mathey\*

Von der Verbindungsklasse der Polyphosphacyclopentadiene konnten bislang nur die 1,2-Phospholid-Ionen noch nicht synthetisiert werden<sup>[1]</sup>. Würde ihre Herstellung gelingen, so wäre eine Serie aromatischer Fünfring-Verbindungen komplett, die formal durch den sukzessiven Ersatz der sp<sup>2</sup>-hybridisierten CH-Einheiten eines aromatischen Kohlenwasserstoffes durch dazu isolobale sp<sup>2</sup>-P-Einheiten entsteht. Noch konnte für kein Heteroatom eine solche Verbindungsreihe synthetisiert werden.

Es gibt mehrere Hinweise darauf, daß 1,2-Diphospholid-Ionen stabil sein sollten: Padma Malar berechnete für die Anionen [1,2-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>P<sub>2</sub>]<sup>–</sup> (hypothetisch) und [1,2,3-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>P<sub>3</sub>]<sup>–</sup> [3,4] (bekannt) ähnliche Aromatizitätsindizes<sup>[2]</sup>, zwei weitere Arbeitsgruppen beschrieben Ferrocen-Derivate mit  $\eta^5$ -1,2-Diphospho-

[\*] Prof. Dr. F. Mathey, N. Maigrot, N. Avarvari, Dr. C. Charrier  
Laboratoire „Hétéroéléments et Coordination“  
URA 1499 CNRS, DCPH, Ecole Polytechnique  
F-91128 Palaiseau Cedex (Frankreich)  
Telefax: Int. + 1/69 33 30 10