

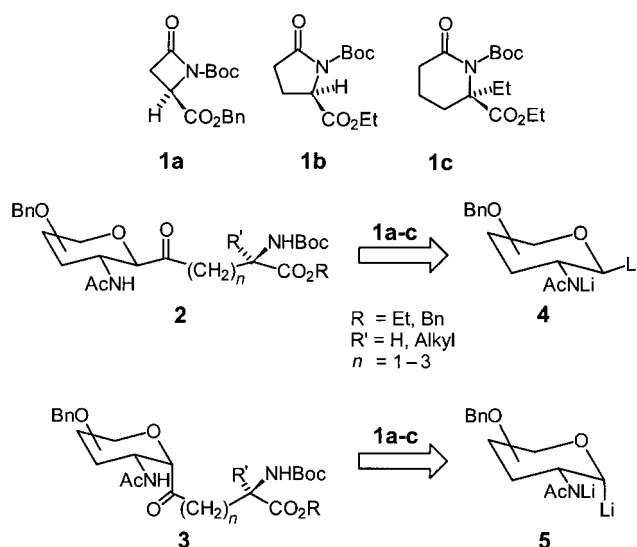
- 37–45; c) D. K. Lyon, R. G. Finke, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1787–1789; d) K. Urabe, Y. Tanaka, Y. Izumi, *Chem. Lett.* **1985**, 1595–1596.
- [5] M. Misono, H. Igarashi, K. Katamura, T. Okuhara, N. Mizuno, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, 77, 105–110.
- [6] K. Piepgrass, M. T. Pope, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 753–754.
- [7] W. F. Maier, K. Bergmann, W. Bleicher, P. von R. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4227–4230.
- [8] A. M. Khenkin, A. Rosenberger, R. Neumann, *J. Catal.* **1999**, 182, 82–91.
- [9] G. A. Tsigdinos, C. J. Hallada, *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 437–441.
- [10] T. J. R. Weakley, S. A. Malik, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1967**, 29, 2935–2946.

## Diastereoselektive Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren mit Lactamen als Peptidbausteinen\*\*

Bernhard Westermann,\* Armin Walter und Nicole Diedrichs

Glycopeptide erfahren ein ständig wachsendes Interesse bezüglich der Aufklärung und Nutzung ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften.<sup>[1,2]</sup> Dem stehen häufig sehr aufwendige Synthesen und die mangelnde metabolische und chemische Stabilität dieser Klasse von Naturstoffen gegenüber. Aus diesem Grund steht die Herstellung von Glycopeptidmimetika mit stabilen Glycosyl-Peptidverknüpfungen im Mittelpunkt vieler Synthesebemühungen. Während die natürlichen Glycopeptide O- bzw. N-glycosidisch verknüpft sind, bieten C- oder S-glycosidisch verknüpfte Mimetika die Möglichkeit, diesen Malus zu beheben.<sup>[3]</sup> In der letzten Zeit wurden zahlreiche Methoden zur Synthese von C-glycosylierten Aminosäuren veröffentlicht, doch weisen sie häufig eine Vielzahl von Reaktionsschritten auf und sind oft nicht diastereoselektiv.<sup>[4,5]</sup>

Wir berichten hier über den Einsatz der enantiomerenreinen Lactame **1a–c** als peptidische Bausteine, deren Ringöffnung mit den leicht zugänglichen Kesslerschen Glycosyldianionen **4** und **5** möglich ist und die diastereoselektiv C-glycosylierte Aminosäuren wie **2** und **3** ergeben (Schema 1).<sup>[6]</sup> Die von uns hier eingesetzten Lactame bieten im Unterschied zu bislang publizierten Methoden eine einfach zu erschließende Quelle für geeignete peptidische Bausteine: Sie können sowohl dem „chiral pool“ entnommen als auch durch Enzym-katalysierte Racemattrennung zugänglich gemacht werden.<sup>[7]</sup> Ein weiterer Vorteil beim Einsatz der Lactame besteht darin, daß die Gefahr einer Racemisierung des



Schema 1. Strategie zur Synthese von C-Glycosiden ausgehend von Lactamen **1**. Ac = Acetyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Aglycons während des Kupplungsschrittes nicht befürchtet werden muß.<sup>[8]</sup>

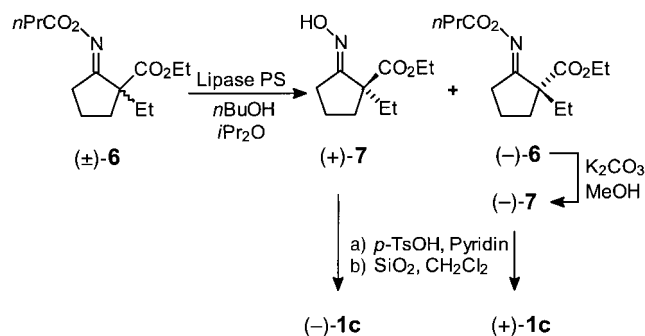
Unsere Synthesestrategie ist auch geeignet, nichtproteogene,  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren C-glycosidisch zu verknüpfen. Derartig konformativ eingeschränkte Aminosäuren gestatten eine gezielte Einstellung gewünschter Sekundärstrukturen (z. B.  $\beta$ -Schleifen) und sind deswegen von sehr großem Interesse für den Einbau in Peptidkonformationsmimetika.<sup>[9]</sup>

In vorangegangenen Arbeiten konnten wir zeigen, daß die Ringöffnung *N*-Boc-geschützter Lactame zu  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren sehr leicht mit Nucleophilen möglich ist.<sup>[10]</sup> Sind diese Lactame nicht im chiral pool (z. B. **1a,b**)<sup>[11]</sup> enthalten, bietet sich eine von uns hier erstmals verwendete Methode an, die die enantiomerenreinen Lactame **1c** durch Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung liefert. Führt man mit ( $\pm$ )-**6**<sup>[12]</sup> eine Lipase-katalysierte Transacylierung in Gegenwart von *n*-Butanol durch, so können (+)-**7** und (–)-**7** (aus (–)-**6** nach Abspaltung des Butyrylrestes mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /Methanol erhalten) in hohen Enantiomerenüberschüssen und guten Ausbeuten zugänglich gemacht werden. Die Enantiomerenreinheiten wurden für (+)-**7** zu 93 % *ee* und für (–)-**7** zu 98 % *ee* bestimmt.<sup>[13]</sup> Dies ist unseres Wissens die erste erfolgreiche Transacylierung von Oximestern zur kinetischen Racemattrennung.<sup>[14]</sup> Eine stereospezifische Beckmann-Umlagerung und Schützung ausgehend von (+)-**7** oder (–)-**7** führt unter Retention der Konfiguration zu den gewünschten Lactamen (–)-**1c** bzw. (+)-**1c** (Schema 2). Die Produkte unterliegen bei dieser Umlagerung keiner Racemisierung, wie bereits in vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden konnte.<sup>[10]</sup>

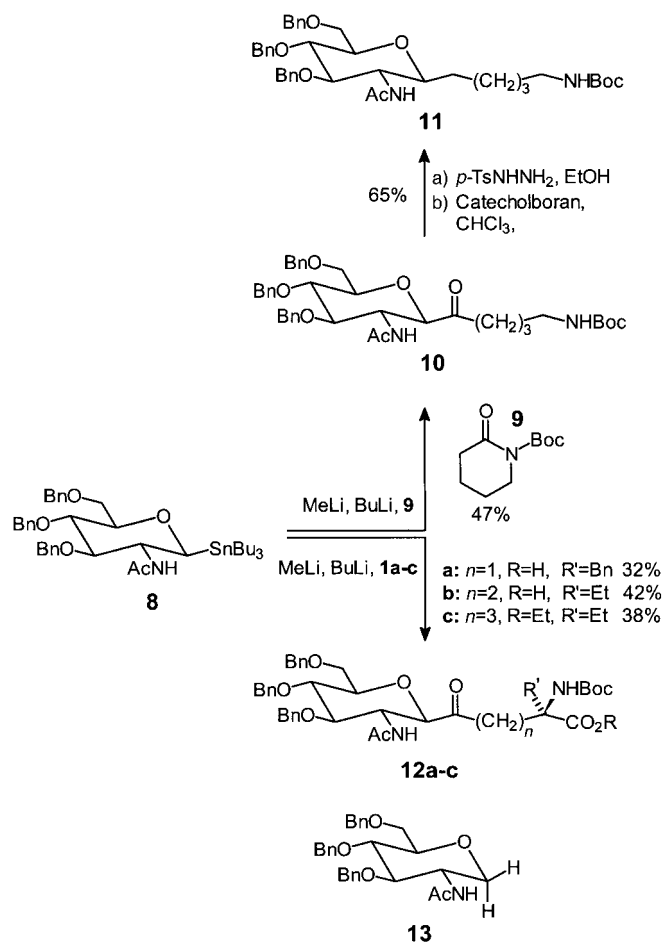
In einer ersten Modellreaktion zur Erprobung der Ringöffnung von *N*-Boc-geschützten Lactamen zu  $\beta$ -glycosidisch verknüpften Produkten **2** setzten wir das geschützte Valerolactam **9** ein (Schema 3). Das intermediäre Glycosyldianion **4** wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  aus dem  $\beta$ -konfigurierten Stannylderivat **8** durch aufeinanderfolgende Zugabe von jeweils einem Äquivalent MeLi und BuLi hergestellt und mit **9** zur Reaktion gebracht. In einer Ausbeute von 47 % konnte das C-Glycosid

[\*] Priv.-Doz. Dr. B. Westermann, Dipl.-Chem. A. Walter, Dr. N. Diedrichs  
 Fachbereich für Chemie und Chemietechnik der Universität-Gesamthochschule  
 Warburgerstraße 100, D-33098 Paderborn  
 Fax: (+49) 5251-603245  
 E-mail: bw@chemie.uni-paderborn.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für N.D.) gefördert und durch großzügige Chemikalienspenden der Firmen Agrevo und Amano unterstützt.



Schema 2. Lipasen-katalysierte Transacylierung des Oximesters (±)-6 zu (+)-7 und (-)-6 sowie Beckmann-Umlagerung zu 1c. Ts = Tosyl = Toluolsulfonyl.



Schema 3. Nucleophile Ringöffnung der Lactame **1a-c** und **9** durch Reaktion mit Glycosyldianionen.

**10** als einziges Diastereomer isoliert werden. Das Produkt war  $\beta$ -konfiguriert, wie auch nachfolgende Experimente beweisen. Die Reduktion von **10** zu **11** konnte durch Überführung in das Tosylhydrazon und anschließender Reduktion mit Catecholboran in 65% Ausbeute durchgeführt werden.<sup>[15]</sup>

Die Umsetzungen von **8** mit den Lactamen **1a-c** verliefen analog zu der oben beschriebenen. Die C-glycosylierten Aminosäuren **12a-c** konnten in befriedigenden Ausbeuten (**12a**: 32%; **12b**: 42%; **12c**: 38%) isoliert werden. Neben der anomeren Konfiguration war bei diesen Produkten die Untersuchung einer möglichen Racemisierung des stereoge-

nen Zentrums der peptidischen Komponente von Interesse. Im Falle der Reaktion mit **1b** wurden sowohl die enantiomeren Lactame (+)-**1b** und (-)-**1b** als auch das Racemat (±)-**1b** eingesetzt. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Produkte, die ausgehend von enantiomerenreinen Lactamen erhalten wurden, zeigten lediglich ein Singulett für die *tert*-Butylgruppe, wohingegen dieses Signal bei dem Einsatz von (±)-**1b** doppelt auftrat.<sup>[16]</sup> Da dieses Signal Basislinien-getrennt vorliegt, können wir im Fall der enantiomerenreinen Lactame davon ausgehen, daß keine Racemisierung stattgefunden hat.

Die nucleophile Ringöffnung mit dem  $\alpha$ -konfigurierten Glycosyldianion **5** zu  $\alpha$ -C-glycosylierten Aminosäuren **3** konnte bislang noch nicht mit Erfolg durchgeführt werden. Wir nehmen an, daß sterische Gründe einen Angriff verhindern, so daß als Produkt lediglich **13** isoliert werden konnte.

Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen, daß der Einsatz von Lactamen eine bislang völlig unbeachtete Möglichkeit für die Synthese von C-Glycopeptiden mit dem Vorteil einer leichten Zugänglichkeit dieser Bausteine eröffnet. Die glycosylierten Aminosäuren fallen dabei orthogonal geschützt an. Durch den Einbau einer konformativ eingeschränkten Aminosäure in Oligopeptide können nun Hybride synthetisiert werden, die einerseits Sekundärstrukturelemente im peptidischen Teil fixieren können, gleichzeitig aber auch über eine metabolisch stabile Bindung einen saccharidischen Adhäsions-Liganden enthalten können.<sup>[17]</sup>

### Experimentelles

(+)-**12b**: Das Stannan **8** (250 mg, 0.33 mmol) wird in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Innerhalb von 5–10 min erfolgt die Zugabe von MeLi (0.33 mL, 0.33 mmol, 1M in Hexan). Dann Erwärmen des Kältebades auf -65°C und innerhalb von 5 min Zugabe von BuLi (0.30 mL, 0.45 mmol, 1.5M in Hexan). Dann wird (+)-**1b** (105 mg, 0.43 mmol) zugegeben, wobei die tiefrote Reaktionslösung farblos wird. Nach 30 min wird durch Zugabe von ges. wäßriger Ammoniumchloridlösung die Reaktion beendet und der Reaktionsansatz im Ultraschallbad erwärmt. Es wird mit Ethylacetat (2 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 1:1) und ergibt 97 mg (42%) **12b** als farbloses Öl. *R*<sub>f</sub> = 0.27; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.3 (*c* = 0.82 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H; CH<sub>3</sub>), 1.78 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.09–2.14 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.61–2.87 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 3.48–3.51 (m, 1H; 5-H), 3.55–3.64 (m, 2H; 4-H; 2-H), 3.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H; 6-H), 3.89 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H; 1-H), 3.97–4.03 (m, 1H; 3-H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H; OCH<sub>2</sub>), 4.10–4.21 (m, 1H; CH<sub>a</sub>), 4.51–4.85 (m, 6H; PhCH<sub>2</sub>), 5.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H; BocNH), 5.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H; NH), 7.18–7.35 (m, 15H; arom. CH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.57, 23.57, 25.72, 28.76, 33.37, 52.97, 54.26, 61.74, 69.32, 73.85, 75.12, 75.39, 79.34, 79.57, 80.57, 81.83, 83.21, 128.12, 128.25, 128.37, 128.43, 128.52, 128.84, 128.91, 129.04, 133.32, 133.42, 133.82, 151.11, 166.34, 167.99, 201.88.

Eingegangen am 17. Februar,

veränderte Fassung am 10. August 1999 [Z13046]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3384–3386

**Stichwörter:** Enzymkatalyse • Glycopeptide • Glycoside • Peptidmimetika

[1] Übersichten: H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297–311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294–308; T. W. Rademacher, R. B. Parekh, R. A. Dwek, *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785–838; H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851–867; *Angew. Chem. Int. Ed.*

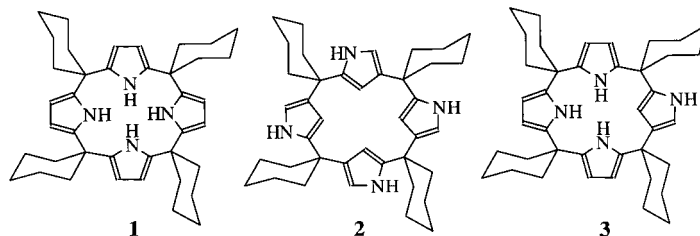
- Engl. **1990**, 29, 823–839; Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321–327; P. Sears, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1998**, 1161–1170; A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130; R. M. Bill, S. L. Flitsch, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 145–149.
- [2] C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski, *Carbohydr. Res.* **1992**, 223, 243–253; C. R. Bertozzi, D. G. Cook, W. R. Kobertz, F. G. Scarano, M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10639–10641; J. Hofstenge, D. R. Müller, T. de Beer, A. Löffler, W. J. Richter, J. F. G. Vliegthart, *Biochemistry* **1994**, 33, 13524–13530.
- [3] L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1384–1390, zit. Lit.
- [4] Übersichten: M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545–8599; Y. Du, R. J. Linhardt, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9913–9959; C. M. Taylor, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11317–11362.
- [5] Aktuelle, ausgewählte Publikationen: S. D. Debenham, J. S. Debenham, M. J. Burk, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9897–9898; A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Chem. Commun.* **1998**, 1741–1742; T. Fuchss, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 753–758; L. Anderson, L. M. Mikkelsen, J. M. Beau, T. Skrydstrup, *Synlett* **1998**, 1393–1395; L. Szabo, B. L. Smith, K. D. McReynolds, A. L. Parrill, E. R. Morris, J. Gervay, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1074–1078; D. Urban, J. M. Beau, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2507–2511; T. Lowary, M. Meldal, A. Helmboldt, A. Vasella, K. Bock, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9657–9668.
- [6] V. Wittmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1138–1140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1091–1093; Frey, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2194–2195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2026–2028; F. Burkhard, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1240–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1191–1192; J. M. Lancelin, L. Morin-Allory, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 355–356; J. M. Beau, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6185–6188.
- [7] B. Westermann, I. Kortmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2119–2122; B. Westermann, I. Kortmann, *Biocatalysis* **1994**, 10, 289–294.
- [8] M. Hoffmann, Dissertation, Technische Universität München, **1996**.
- [9] T. Kolter, A. Giannis, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244–1267; J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699–1720.
- [10] B. Westermann, I. Gedrath, *Synlett* **1996**, 665–666.
- [11] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. W. Gollins, C. J. Schofield, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4733–4748.
- [12] (±)-**6** ist aus 2-Ethylcyclopentan-2-ethylcarboxylat durch Umsetzung mit Hydroxylamin [(±)-**7**: *E:Z* > 50:1] und nachfolgende Veresterung mit Buttersäurechlorid zugänglich.
- [13] Die Bestimmung der *ee*-Werte wurde für (+)-**7** und (–)-**7** durch GC (Lipodex β-PM, Macherey-Nagel) und für (–)-**6** durch HPLC (Chiraldex OB-H, Baker) vorgenommen.
- [14] R. Pulido, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 589–592; M. Murukata, M. Imai, M. Tamura, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2019–2024.
- [15] P. Peterli-Roth, M. P. Maguiere, E. Leon, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4186–4193.
- [16] Außerdem sprachen einige Signale des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums für ein epimeres Gemisch.
- [17] U. Sprengard, G. Kretschmer, E. Bartnik, C. Huls, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1104–1107; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 990–992; S. Nishimura, M. Matsuda, H. Kitamura, T. Nishimura, *Chem. Commun.* **1999**, 1435–1436.

## Invertierte Calix[4]pyrrole\*\*

Stefaan Depraetere, Mario Smet und Wim Dehaen\*

In den vergangenen Jahren haben die Calix[4]pyrrole,<sup>[1]</sup> die bereits seit mehr als einem Jahrhundert bekannt sind,<sup>[5]</sup> wegen ihrer Fähigkeit, Anionen<sup>[2]</sup>, Übergangsmetalle<sup>[3]</sup> und neutrale Moleküle<sup>[4]</sup> zu binden, Aufmerksamkeit erregt. Sie lassen sich einfach, in Analogie zu den ersten Schritten der Rothemund-Porphyrinsynthese, in einer [4+4]-Cyclokondensation aus einem Pyrrol und einem Keton herstellen. Bei der Synthese von Porphyrinen konnten unter bestimmten Bedingungen geringe Mengen invertierter Isomere nachgewiesen werden, in denen eine oder mehrere der Pyrroleinheiten um 180° verdreht sind, so daß ihr Stickstoffatom im Makrocyclen nach außen weist.<sup>[6]</sup>

Tsuge et al. haben bei der Kondensation von Cyclohexanon und Pyrrol unter Katalyse durch *para*-Toluolsulfonsäure in Benzol neben dem erwarteten Calix[4]pyrrol **1** ein Isomer erhalten, dem die Struktur **2** zugeschrieben wurde.<sup>[7]</sup> Wegen der geringen Löslichkeit von **2** wurden keine NMR-Spektren aufgenommen, so daß diese Struktur nicht bewiesen ist. Dagegen haben sie **1** als einziges Produkt nachgewiesen, wenn



Salzsäure als Katalysator in Ethanol verwendet wurde. Wir beschlossen, diese Reaktion erneut und systematisch zu untersuchen, um die optimalen Bedingungen für die Herstellung invertierter Calix[4]pyrrole zu finden, die als neuartige Wirtssysteme von Bedeutung sein könnten.

Äquimolare Gemische aus Pyrrol und Cyclohexanon wurden in einer Reihe von Lösungsmitteln in Gegenwart verschiedener saurer Katalysatoren 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch jeweils eingedampft und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, die Lösung filtriert und chromatographisch gereinigt, wobei die Calix[4]pyrrole **1** und **3** erhalten wurden. In einigen Fällen wurde ein drittes, in Chloroform unlösliches Isomer **4** isoliert (siehe Abbildung 1). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

In den meisten Fällen war **1** das Hauptprodukt (bis zu 80% Ausbeute, Schmp. 271–272 °C, *m/z* 588). Seine *D*<sub>4h</sub>-Symmetrie war im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>), das mit dem literatur-

[\*] Prof. W. Dehaen, S. Depraetere, M. Smet  
Department of Chemistry  
Katholieke Universiteit Leuven  
Celestijnenlaan 200F  
BE-3001 Heverlee (Belgien)  
Fax: (+32) 16-32-79-90  
E-mail: wim.dehaen@chem.kuleuven.ac.be

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die Katholieke Universiteit Leuven, das Ministerie voor Wetenschappenbeleid und das FWO-Vlaanderen unterstützt.