

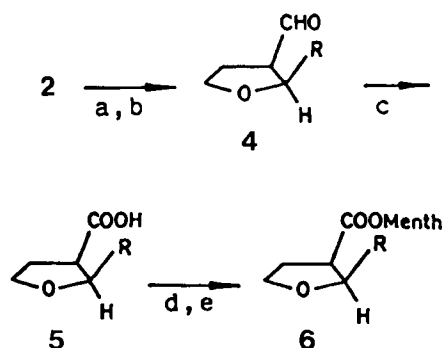
Tabelle 1. Asymmetrische Isomerisierung von 1 [a]. a, R = *n*-C₄H₉; b, R = CH₂-CH₂-Cl; c, R = CH₂-CH₂-CN. diop = *P,P'*-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolandiyl dimethylen)bis(diphenylphosphan); cod = 1,5-Cyclooctadien; THF = Tetrahydrofuran.

Katalysator	1	Umsatz [%] [b]	2	Ausb. [%] [c]	ee [%] [d]	3	Ausb. [%] [c]
Ru ₂ Cl ₄ (diop) ₃	a	97	91	13	4		
	b	95	83	9	5		
	c	93	84	25	5		
[Rh(cod)Cl] ₂ /diop (1:2)	a	100	61	3	32		
[Rh(cod)Cl] ₂ /diop (1:4)	a	95	91	12	2		
	b	99	88	12	7		
	c	92	80	23	6		

[a] 0.5 mmol Katalysator in 40 mL THF/20 mL CH₃OH, dann 0.5 g NaBH₄, 0.1 mol 1, 24 h, Raumtemperatur, N₂. Katalysatordeaktivierung durch Einblasen von Luft. Aufarbeitung durch Destillation. Verwendet wurden Katalysatoren mit (+)- oder (-)-diop. [b] Gaschromatographisch bestimmt. [c] Nach Destillation. [d] Reproduzierbarkeit \pm 2%.

Ru₂Cl₄(diop)₃ als Katalysator für 1c beobachtet^[7]. Die ee-Werte hängen vom Substituenten R ab (Tabelle 1).

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden die Produkte 2 zunächst in die 2-substituierten *cis*-Tetrahydrofuran-3-carbaldehyde 4 umgelagert^[8] und nachfolgend via 5 in die Menthylester 6^[9] übergeführt (Schema 1), deren Diastereomerenüberschüsse gaschromatographisch ermittelt werden konnten^[10].



Schema 1. a) BF₃·Et₂O, -30°C, in CH₂Cl₂, HC(OCH₃)₃. b) H₂O/H⁺ in THF. c) CrO₃/H₂SO₄ in Aceton/Wasser. d) SOCl₂. e) Menthol/Pyridin in Ether.

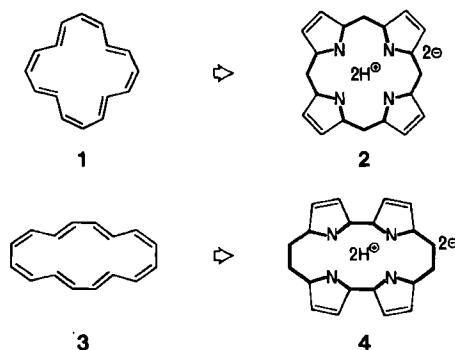
Eingegangen am 11. Oktober, veränderte Fassung am 17. Dezember 1985 [Z 1492]

- [1] S. G. Davies: *Organotransition Metal Chemistry: Applications to Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford 1982, S. 266.
- [2] H. B. Kagan in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford 1982, S. 463.
- [3] H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3949; K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *ACS Symp. Ser.* 185 (1982) 187; K. Tani, T. Yamagata, T. Tatsuno, Y. Yamagata, T. Tomita, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, S. Otsuka, *Angew. Chem.* 97 (1985) 232; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 217.
- [4] H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1951.
- [5] B. R. James, R. S. McMillan, R. H. Morris, D. K. W. Wang, *Adv. Chem. Ser.* 167 (1978) 122.
- [6] J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc. 1957*, 4735; H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429.
- [7] Die absoluten Konfigurationen von 2 sind bisher nicht bekannt. Der Einfachheit halber wurde willkürlich ein Enantiomer abgebildet.
- [8] H. Frauenrath, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Chem. Ber.* 115 (1982) 2728.
- [9] Zur genauen Bestimmung wurden die chiralen Säurechloride jeweils mit (+)- und (-)-Menthol verestert.
- [10] 5 m OV 101 auf Gaschrom 80–100 mesh, 200°C, Trägergasdruck 2.6 bar. Retentionszeiten der Diastereomere: 6a: 50.4 und 52.6 min; 6b: 64.2 und 66.9 min; 6c: 52.4 und 55.0 min.

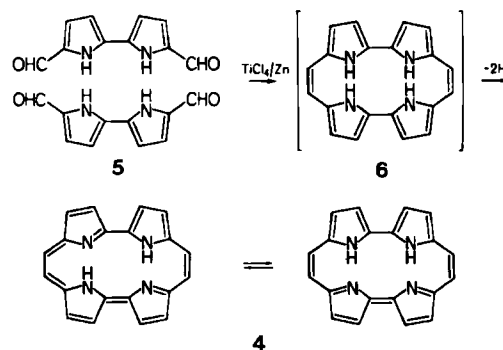
Porphyren – ein neuartiges Porphin-Isomer**

Von Emanuel Vogel*, Matthias Köcher, Hans Schmickler und Johann Lex

Porphin 2, die Stammverbindung der Porphyrine, enthält einen zentralen 16gliedrigen Ring, der in Konfiguration und Konformation (planar) dem Dianion von [16]-85-Annulen 1^[***] entspricht^[1]. 2 und 1²⁺ weisen darüber hinaus eine Verwandtschaft in ihrer π -Elektronenstruktur auf, denn 2 kann außer als Diaza[18]annulen (äußerer Konjugationsweg) auch als Tetraaza[16]annulen-Dianion (innerer Konjugationsweg, in der Formel halbfett gezeichnet) aufgefaßt werden^[2,3]. Das [16]Annulen-Dianion-Modell erscheint besonders geeignet, die spektroskopischen Eigenschaften von Metall-Porphyrin-Komplexen zu erklären^[4].



Diese Betrachtungen und das Studium von 1,6:9,14-Bis-methano[16]annulen (CH₂-überbrücktes 3)^[5] ließen uns der Analogie zwischen dem Dianion des hypothetischen [16]-51-Annulens 3^[***] und dem Porphin-Strukturisomer 4 gewahr werden. 4 hat gegenüber 3²⁺ jedoch geometrisch den Vorzug, daß es annähernd eben ist, da nichtbindende H,H-Wechselwirkungen, die 3²⁺ eine räumliche Konformation aufzwingen, entfallen. Zu unserer Überraschung fanden sich in der Literatur weder Hinweise auf 4 noch auf Derivate desselben, obwohl die Synthese struktureller Varianten von 2 in der Porphyrin-Forschung seit Jahren intensiv verfolgt wird^[6].



Wir berichten hier über Synthese und Eigenschaften von „Porphyren“ 4, das unserer Prognose entsprechend eine porphyrinartige aromatische Verbindung ist^[7]. 4 entsteht bei der reduktiven Kupplung von 5,5'-Di-formyl-2,2'-bipyrrol 5^[6c] mit niedrigvalentem Titan^[8] als einziges nichtpolymeres Produkt in 2–3% Ausbeute. Die Reaktion, bei der

* Prof. Dr. E. Vogel, M. Köcher, Dr. H. Schmickler, Dr. J. Lex
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

** Diese Arbeit wurde von der Stiftung Volkswagenwerk und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

*** Zur Nomenklatur siehe [1].

vermutlich **6** als leicht oxidierbare Zwischenstufe auftritt, wurde wie folgt ausgeführt: In vorgelegtes Titan-Reagens, bereitet aus 9.49 g (50 mmol) Titantrichlorid und 6.55 g (100 mg-Atom) aktiviertem Zink in Gegenwart von 2.5 mL Pyridin in 400 mL Tetrahydrofuran (THF), werden 940 mg (5 mmol) **5** eingetragen und die Reaktionsmischung anschließend 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach konventioneller Aufarbeitung erhält man ein Produkt, aus dem sich **4** durch Chromatographie an Silicagel (Säule: 3 cm × 10 cm) mit Ether/Pentan (1:1) bequem abtrennen läßt. Das an Luft stabile **4** liefert mit organischen Solventien prächtig rotviolett fluoreszierende, blaue Lösungen und kristallisiert aus Benzol in violetten Nadeln (die Verbindung sublimiert oberhalb 250°C praktisch ohne Zersetzung); Ausbeute: 20 mg.

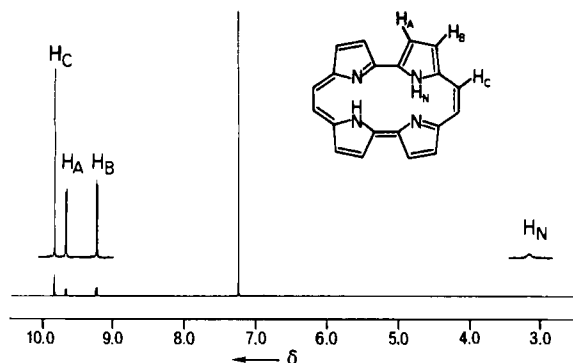


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum von Porphycen **4** (300 MHz, CDCl_3).

Struktur und Aromatizität von **4** werden durch die Spektren der Verbindung überzeugend belegt. Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 1) zeigt lediglich ein Singulett bei $\delta = 9.83$ (H_C), ein AB-System bei $\delta = 9.67$ (H_A) und 9.23 (H_B) ($J_{\text{AB}} = 4.36$ Hz, $J_{\text{AN}} = 0.85$ Hz, $J_{\text{BN}} = 0.72$ Hz), und ein relativ breites Signal bei $\delta = 3.15$ (H_N)^[9] (relative Intensitäten 2:2:2:1); im ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) erscheinen fünf Signale bei $\delta = 130.50$ (C_B), 125.85 (C_A), 114.98 (C_C), 144.84 und 135.87 (quartäre Kohlenstoffatome). Die Gleichwertigkeit der vier Pyrrolringe, die sich in der Einfachheit der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren manifestiert, kommt offensichtlich dadurch zustande, daß **4** – ähnlich vielen Porphyrinen – einer in der NMR-Zeitskala raschen NH-Tautomerie unterliegt. Angesichts der weitreichenden Analogien in den NMR-Spektren von Porphycen **4** und Porphin **2** fällt auf, daß das NH-Signal von **4**, bezogen auf das von Pyrrol ($\delta = 7.70$), deutlich weniger hochfeldverschoben ist als das von **2** ($\Delta\delta = 4.55$ bzw. 11.46 ppm^[2]). Es liegt nahe, hierfür intramolekulare N–H...N-Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich zu machen, für die in **4** bei ebenem Molekülbau günstige geometrische Voraussetzungen gegeben sind. Das UV/VIS-Spektrum (Benzol) von **4** läßt die porphyrinartige Natur der Verbindung ebenfalls klar erkennen, denn es besteht aus einer als Soret-Bande aufzufassenden Doppelbande bei $\lambda = 358/370$ nm ($\epsilon = 139\,200$ bzw. $106\,900$) sowie aus drei längerwelligen Banden bei $\lambda = 558$ ($34\,200$), 596 ($30\,400$) und 630 nm ($51\,900$). Den Verhältnissen bei Porphyrinen entspricht nicht zuletzt, daß im Massenspektrum (Elektronenstoß-Ionisation, 75 eV) von **4** das Molekülion (m/z 310) den Basispeak und das doppelt geladene Molekülion (m/z 155, Intensität 10%) einen weiteren prominenten Peak hervorruft^[10,11]. Das IR-Spektrum von **4** ist insofern bemerkenswert, als es keine typische NH-Bande (Streckschwingung) zeigt^[12].

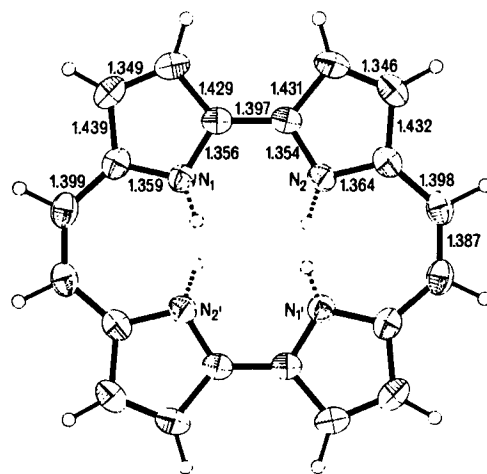


Abb. 2. Struktur von Porphycen **4** im – partiell fehlgeordneten – Kristall (Bindungslängen in Å) [13].

Nach einer Röntgen-Strukturanalyse (Abb. 2)^[13] liegt **4** im Kristall partiell fehlgeordnet vor. Die Moleküle sind (im Mittel) zentrosymmetrisch und wie Porphin **2**^[3] praktisch eben (maximaler Abstand der C- und N-Atome von der mittleren Ebene: ± 0.04 Å; bei **2**: ± 0.02 Å). **4** ist leicht gespannt, da die Einebnung zur Folge hat, daß die CCC-Winkel im 16gliedrigen Ring auf 131 und 132° aufgeweitet sind^[14]. Anders als bei **2** war es bei **4** (zumindest bei Raumtemperatur) nicht möglich, die beiden Iminowasserstoffatome eindeutig zwei bestimmten Stickstoffatomen zuzuordnen. Die Schwierigkeit ist höchstwahrscheinlich dadurch verursacht, daß im Kristall eine statistische Verteilung von NH-Tautomeren vorliegt oder daß sich die Tautomere relativ zur Meßzeit schnell ineinander umwandeln. Die in Abbildung 2 angegebenen Bindungslängen gelten daher für eine räumlich und/oder zeitlich gemittelte Struktur. Wie bereits Molekülmodelle erkennen ließen, ist der für die Eigenschaften von **4** wichtige Hohlraum zwischen den vier Pyrrolringen kleiner als bei **2**: Die vier Stickstoffatome bilden ein Rechteck, dessen Seiten 2.83 Å (N_1N_2) und 2.63 Å ($\text{N}_1\text{N}_2'$)^[15] lang sind (NN -Abstand in **2**: 2.89 Å). Angesichts der sehr kurzen $\text{N}_1\text{N}_2'$ - und $\text{N}_2\text{N}_1'$ -Abstände muß **4** starke N–H...N-Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen; dies um so mehr als die NH-Bindung des einen und das freie Elektronenpaar des anderen Stickstoffatoms näherungsweise colinear orientiert sind^[16].

Porphycen **4** liefert trotz des verkleinerten Hohlraums stabile Metallkomplexe, deren Bildungstendenz – den zur Gewinnung des Nickelkomplexes erforderlichen, relativ drastischen Reaktionsbedingungen nach zu schließen ($\text{NiCl}_2/\text{Dimethylformamid}$, 8 h, Rückfluß) – jedoch offenbar geringer ist als die der Porphyrin-Metallkomplexe^[17].

Eingegangen am 25. Oktober 1985 [Z 1509]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

- [1] J. F. M. Oth, H. Baumann, J.-M. Gilles, G. Schröder, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3498.
- [2] a) H. H. Inhoffen, J. W. Buchler, P. Jäger, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **26** (1968) 284; b) H. Scheer, J. J. Katz in K. M. Smith: *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam 1975, S. 405; c) T. R. Janson, J. J. Katz in D. Dolphin: *The Porphyrins*, Vol. IV, Academic Press, New York 1979, S. 1.
- [3] Die Strukturanalyse von Porphin **2**, der zufolge die NH-Wasserstoffatome an zwei diagonal angeordneten Pyrrolringen lokalisiert sind, läßt den äußeren 18π -Konjugationsweg bevorzugt erscheinen; B. M. L. Chen, A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 4144.
- [4] Die Elektronenspektren von Octaethylporphinatmagnesium und 1^{20} stimmen nahezu überein; J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem.* **86** (1974) 363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 321.

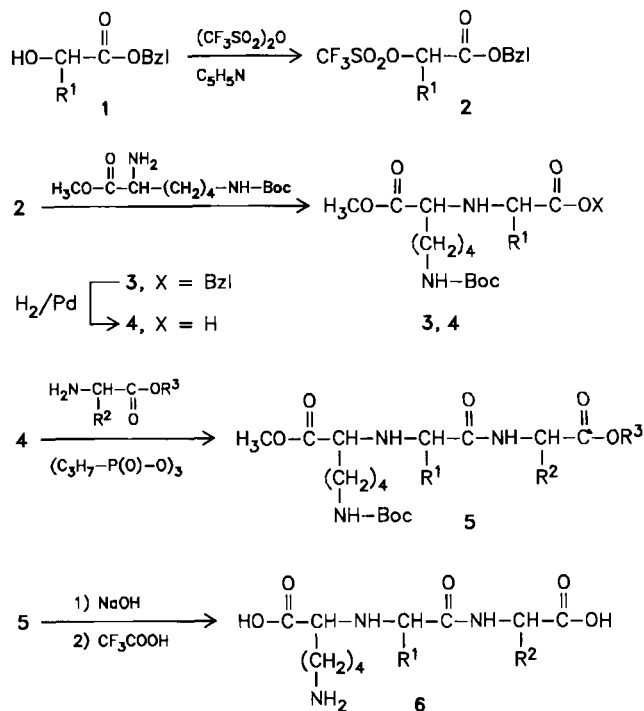
- [5] a) D. Tanner, O. Wennerström, E. Vogel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1221; b) E. Vogel, U. Kürschner, H. Schmickler, J. Lex, O. Wennerström, D. Tanner, U. Norinder, C. Krüger, *ibid.* 26 (1985) 3087; c) K. Müllen, T. Meul, E. Vogel, U. Kürschner, H. Schmickler, O. Wennerström, *ibid.* 26 (1985) 3091.
- [6] a) Porphyrine mit verschiedenen Heteroatomen: A. W. Johnson in K. M. Smith: *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam 1975, S. 729; b) Homoporphyrine: H. J. Callot, E. Schaeffer, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1567; c) Sapphyrine: V. J. Bauer, D. L. J. Clive, D. Dolphin, J. B. Paine III, F. L. Harris, M. M. King, J. Loder, S.-W. Chien Wang, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6429; d) Pentaphyrin: H. Rexhausen, A. Gossauer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 275; e) Platyrine: E. LeGoff, R. A. Berger, O. G. Weaver, *Abstr. 10th Int. Congr. Heterocycl. Chem.*, Waterloo, Canada 1985.
- [7] Für 4 wird der Name Porphycen vorgeschlagen, da die Verbindung Strukturmerkmale von Porphyrinen und Acenen bzw. $[4n+2]$ Annulenen in sich vereint. Löslichkeit und chromatographisches Verhalten deuten darauf hin, daß 4 weniger polar und damit kohlenwasserstoffähnlicher ist als 2.
- [8] a) T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* 1973, 1041; b) J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4708; J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 405; c) D. Lenoir, *Synthesis* 1977, 553; d) ein Beispiel für die Anwendung der McMurry-Reaktion in der Porphyrin-Chemie wurde jüngst bekannt: G. Holze, H. H. Inhoffen, *Angew. Chem.* 97 (1985) 887; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 867.
- [9] Das Signal der NH-Protonen bleibt bis -110°C ($\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_2\text{Br}_2$ 1:1), der tiefsten bisher erreichten Temperatur, unverändert. 4 erfährt in THF/ D_2O nur extrem langsam H/D-Austausch, weshalb die N-deuterte Verbindung am zweckmäßigsten durch sukzessive Umsetzung von 4 mit Butyllithium (in Ether) und D_2O gewonnen wird.
- [10] H. Budzikiewicz in D. Dolphin: *The Porphyrins. Vol. III*, Academic Press, New York 1978, S. 395. Eine detaillierte massenspektroskopische Untersuchung von 4 und Derivaten wird mit Prof. H. Budzikiewicz (Universität Köln) durchgeführt.
- [11] Hochauflösungsmassenspektrum und Elementaranalyse sind korrekt.
- [12] IR-Spektrum (KBr) von 4: $\nu = 3099, 1562, 1469, 1410, 1224, 1167, 1054, 932, 813, 745$ und 651 cm^{-1} . Eine Auswertung des IR-Spektrums mit Hilfe von N-deutertem 4 ist im Gange.
- [13] 4 kristallisiert monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 10.088(3)$, $b = 4.987(1)$, $c = 15.464(4)\text{ Å}$, $\beta = 108.36(2)^\circ$, $Z = 2$; 710 Reflexe, $R = 0.030$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51701, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [14] Aufweitungen von CCC-Winkeln in dieser Größenordnung werden bemerkenswerterweise sogar bei Maleinsäure beobachtet; M. N. G. James, G. J. B. Williams, *Acta Crystallogr. B* 30 (1974) 1249.
- [15] Einem ähnlich kurzen NN-Abstand (2.626 Å) begegnet man beim Hydroperchlorat-Salz des durch „Protonenschwamm“-Eigenschaften ausgezeichneten 4,5-Bis(dimethylamino)fluorens; H. A. Staab, T. Saupe, C. Krieger, *Angew. Chem.* 95 (1983) 748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 731.
- [16] Für hilfreiche Diskussionen bei der Auswertung der Röntgen-Strukturanalyse von 4 sei Prof. O. Ermer (Universität Köln) bestens gedankt.
- [17] Nach Versuchen zusammen mit Dr. K. Pramod. Anmerkung bei der Korrektur (22. Januar 1986): 4 konnte inzwischen auch in Zink-, Kupfer- und Cobaltkomplexe überführt werden.

Synthese von N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptiden als Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme**

Von Rüdiger Escher und Peter Bünning*

N-Carboxymethyldipeptide haben in den letzten Jahren als Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) für die Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz große Bedeutung erlangt^[1]. Die N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptide sind darüber hinaus wertvolle Werkzeuge für biochemische Studien des ACE; aufgrund ihrer α -Aminogruppe eignen sie sich nach Kupplung an eine Gelma-

trix als Liganden für die Affinitätschromatographie des Enzyms. Zur Synthese dieser N-substituierten Dipeptide bieten sich folgende Wege an: Reduktive Aminierung von α -Ketosäuren oder Umsetzung primärer Amine mit α -Brom-, α -Methansulfonyloxy- oder α -Trifluormethansulfonyloxy-carbonsäureestern 2. Hierbei liefern jedoch nur die Ester 2 mit Aminosäure-Derivaten unter Walden-Umkehr N-substituierte α -Aminocarbonsäureester 3 in hoher Ausbeute^[2]. Auf diesem Weg wurde eine Serie von N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)glycyl- 6a und -alanylaminosäuren 6b synthetisiert.



Schema 1. Prinzip der Synthese von N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptiden 6. Bzl = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. a, $\text{R}^1 = \text{H}$; b, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$.

Das Prinzip der Synthese der N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptide 6 ist in Schema 1 dargestellt. Für die Synthese der Glycyl-Derivate 6a bzw. L-Alanyl-Derivate 6b werden Glykolsäurebenzylester 1a bzw. D-Milchsäurebenzylester 1b mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/Pyridin zu 2a bzw. 2b umgesetzt. Die geringe Stabilität des Esters 2a erfordert sofortige Umsetzung mit zwei Äquivalenten N^c-Boc-L-Lysinmethylester, wobei ein Äquivalent als Base zur Pufferung freigesetzter Trifluormethansulfonsäure dient. Hingegen können zur Umsetzung des Esters 2b äquimolare Mengen an N^c-Boc-L-Lysinmethylester und Triethylamin als Base eingesetzt werden. Von den Produkten 3 wird die Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt; und es folgt die Kondensation von 4 mit Aminosäureestern durch die Propylphosphonsäureanhydrid-Methode^[3] zu den geschützten Dipeptiden 5. Verseifung der Ester mit Natronlauge und Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure liefern die aktiven ACE-Inhibitoren 6 (Tabelle 1).

Die Untersuchung der Hemmung von ACE durch die Verbindungen 6 ergibt, daß die IC_{50} -Werte über einen Bereich von 5500 nmol/L für den schwächsten Inhibitor 6a₁, bis 10 nmol/L für den stärksten Inhibitor, N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)-L-alanyl-L-alanin 6b₂, variieren (Tabelle 1).

*] Priv.-Doz. Dr. P. Bünning, Lebensmittelchem. R. Escher
Biochemisches Institut der Universität
Hermann-Herder-Straße 7, D-7800 Freiburg

**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Für ihre Unterstützung sei Herren Dr. H. Urbach und Dr. R. Henning sowie Herrn Prof. Dr. F. Effenberger und Frau U. Burkard gedankt.