

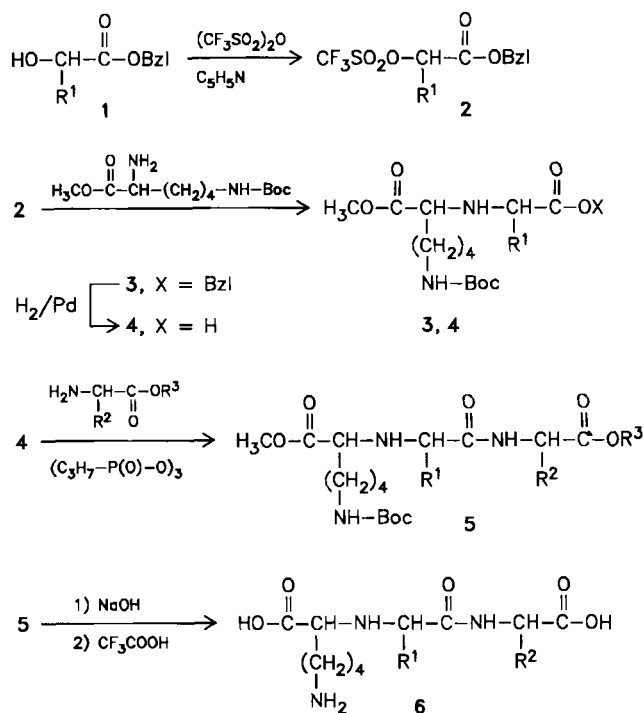
- [5] a) D. Tanner, O. Wennerström, E. Vogel, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1221; b) E. Vogel, U. Kürschner, H. Schmickler, J. Lex, O. Wennerström, D. Tanner, U. Norinder, C. Krüger, *ibid.* 26 (1985) 3087; c) K. Müllen, T. Meul, E. Vogel, U. Kürschner, H. Schmickler, O. Wennerström, *ibid.* 26 (1985) 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, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$.

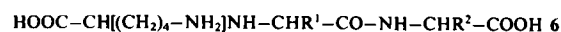
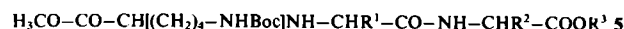
Das Prinzip der Synthese der N-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptide 6 ist in Schema 1 dargestellt. Für die Synthese der Glycyl-Derivate 6a bzw. L-Alanyl-Derivate 6b werden Glykolsäurebenzylester 1a bzw. D-Milchsäurebenzylester 1b mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/Pyridin zu 2a bzw. 2b umgesetzt. Die 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.

Tabelle 1. Synthese von *N*-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptiden **6** und Hemmung des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) mit diesen Verbindungen.



R ¹	R ²	R ³ in 5	Produkt	5, Ausb. [%] [a]	IC ₅₀ [b] [nmol/L]
H	H	C ₂ H ₅	6a₁	49	5500
H	CH ₃	CH ₃	6a₂	49	130
H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	6a₃	42	790
H	Bzl	C ₂ H ₅	6a₄	52	170
CH ₃	H	C ₂ H ₅	6b₁	57	160
CH ₃	CH ₃	CH ₃	6b₂	57	10
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	6b₃	56	15
CH ₃	Bzl	C ₂ H ₅	6b₄	57	12

[a] Ausbeute an **5** bezogen auf **1**. Der Schritt **5** → **6** verläuft mit ca. 70% Ausbeute. [b] Konzentration an **6**, bei der halbmaximale Hemmung von ACE aus Kaninchenlungen unter Standard-Aktivitätstestbedingungen [4] auftritt (Enzymkonzentration: 2 nmol/L).

Die Inhibitoren werden nach der Carbodiimid-Methode^[5] über einen Spacerarm, der aus 1,4-Bis(2,3-epoxypropoxy)butan und 6-(4-Aminobenzamido)hexansäure aufgebaut ist^[6], an eine Sepharose-6B-Matrix (Pharmacia, Freiburg) gekuppelt.

Als Liganden für eine Affinitätschromatographie von ACE eignen sich **6a₂**, **6a₃**, **6a₄** und **6b₁**. Mit **6a₂** und **6b₁** werden die höchsten Ausbeuten an Enzym erzielt; **6a₁** ergibt dagegen eine sehr geringe Bindung des Enzyms an das Affinitätsgel, während **6b₂** bis **6b₄** ACE gut, jedoch praktisch irreversibel binden.

Die beschriebene Synthese liefert *N*-(1-Carboxy-5-aminopentyl)dipeptide **6** in hoher Ausbeute. Sie weisen breitgefächerte Hemmwirkung gegenüber ACE auf und sind wertvolle Werkzeuge für biochemische Studien dieses Enzyms.

Arbeitsvorschrift

1a: Zu 7.60 g (100 mmol) Glykolsäure und 10.10 g (100 mmol) Triethylamin in 50 mL Essigsäureethylester werden 11.50 g (90 mmol) Benzylchlorid gegeben [7]. Nach 6 h Sieden wird filtriert und das Filtrat destillativ aufgearbeitet. Ausbeute: 6.72 g (45%) **1a**, K_p = 136°C/14 Torr.

2a: 1.66 g (10 mmol) **1a** und 0.89 mL (11 mmol) Pyridin in 40 mL CH₂Cl₂ werden unter Rühren und N₂ während 20 min bei –12°C tropfenweise mit 1.84 mL (11 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Säulenchromatographie an Silicagel bei 4°C in CH₂Cl₂ und Einengen liefern 2.24 g **2a** (75%).

3a: Zu 2.24 g (7.5 mmol) **2a** in 30 mL CH₂Cl₂ werden unter Rühren bei –15°C 3.90 g (15 mmol) H-Lys(Boc)-OMe in 30 mL CH₂Cl₂ gegeben. Nach 1 h Rühren, Waschen mit Wasser, Trocknen über MgSO₄, Einengen und Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester/Cyclohexan (1:1, v/v) werden 2.75 g **3a** (90%) erhalten.

4a: 2.45 g (6 mmol) **3a** in 250 mL Methanol werden mit Pd/C (10%) während 4 h hydriert. Nach Filtration und Einengen kristallisiert **4a** bei 4°C aus. Ausbeute: 1.62 g (85%).

5a₂: Zu 0.64 g (2 mmol) **4a** und 0.84 g (6 mmol) Al₃O-Me-Hydrochlorid sowie 2.51 mL (18 mmol) Triethylamin in 60 mL CH₂Cl₂ werden bei –12°C 1.4 mL einer Dichlormethanolösung mit 50 Gew.-% Propylphosphonsäureanhydrid getropft. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur, Waschen mit Eiswasser, gesättigter KH₂PO₄-Lösung (pH 4.5), gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO₄ erhält man 0.7 g (86%) öliges **5a₂**.

6a₂: Eine Lösung von 0.40 g (1 mmol) **5a₂** in 3 mL Aceton wird mit 2.0 mL 0.5 M NaOH während 8 h und nach Zusatz weiterer 2.0 mL 0.5 M NaOH während 24 h geschüttelt. Nach Neutralisation mit Trifluoressigsäure, Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie an Silicagel mit Essigsäureethylester und anschließender Elution mit Methanol wird die Boc-geschützte Verbindung nach erneutem Einengen erhalten. Diese wird mit 80 µL Wasser suspendiert, bei 0°C tropfenweise mit 770 µL (10 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 3 h bei 23°C gerührt. Einengen und Austausch des Trifluorace-

tats gegen Acetat über Amberlite IRA 93 (Serva, Heidelberg) sowie anschließende Lyophilisation liefern **6a₂** als Hydroacetat.

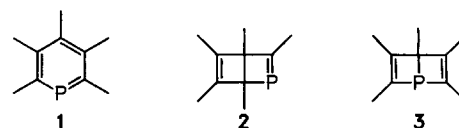
Eingegangen am 6. November 1985,
veränderte Fassung am 2. Januar 1986 [Z 1522]

- [1] C. S. Sweet, E. H. Ulm in A. Scriabine (Hrsg.): *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*, Raven Press, New York 1984, S. 1.
- [2] a) C. D. Beard, K. Baum, V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3673; b) F. Effenberger, U. Burkard, D. Willfahrt, *Angew. Chem.* **95** (1983) 50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 65.
- [3] H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **92** (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 133.
- [4] B. Holmquist, P. Bünning, J. F. Riordan, *Anal. Biochem.* **95** (1979) 540.
- [5] P. Cuatrecasas, *J. Biol. Chem.* **245** (1970) 3059.
- [6] L. Sundberg, J. Porath, *J. Chromatogr.* **90** (1974) 87.
- [7] J.-C. Micheau, A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 4018.

2-Dewar-Phosphinine – eine neue Verbindungsklasse mit zweifach koordiniertem Phosphor**

Von Jürgen Fink, Wolfgang Rösch,
Uwe-Josef Vogelbacher und Manfred Regitz*
Professor Rolf Appel zum 65. Geburtstag gewidmet

Phosphinine **1** sind seit längerem bekannt und in ihrer Reaktivität eingehend untersucht^[1]. Ihre bicyclischen Isomere, die 2- bzw. 1-Phosphabicyclo[2.2.0]hexadiene (2- bzw. 1-Dewar-Phosphinine) **2** und **3**, waren dagegen unseres Wissens unbekannt.



Wir erhielten **6** und **7** als erste Verbindungen des Typs **2** durch Reaktion der kinetisch stabilisierten Cyclobutadiene **4a**^[2] und **4b**^[3] mit den Phosphaalkinen **5a–e**^[4]. Die Cycloaddition findet aus sterischen Gründen an C-1 und C-4 statt, und zwar so, daß im Produkt der Estersubstituent und der Substituent R² des Phosphaalkins bevorzugt oder ausschließlich benachbart sind (Ausbeute quantitativ; **6** ≥ 85%, **7** ≤ 15%). Es ist verständlich, daß die Umsetzungen mit **4a** selektiver als die mit **4b** verlaufen. Aus dem Gemisch der Dewar-Phosphinine **6/7** erhält man **6a–d** durch Kristallisation aus Pentan oder Petrolether (30–75°C) isomerenfrei (Tabelle 1). Erstaunlich ist sowohl die Resistenz der Phosphabicyclen gegenüber Luftsauerstoff (ein Einkristall von **6d** ist selbst nach mehreren Wochen noch intakt) als auch deren thermische Stabilität (das Gemisch **6g/7g** läßt sich z. B. bei 220°C unzersetzt destillieren). Die bei den N-Analoga (**6**, N anstatt P) beobachtete Aromatisierung^[5] kann also hier durch Erhitzen nicht erreicht werden.

Wesentlich für die Konstitutionsermittlung der Dewar-Phosphinine **6a–h** sind die ³¹P-Resonanzen (δ = 312–317)

[*] Prof. Dr. M. Regitz, Dipl.-Chem. J. Fink,
Dipl.-Chem. W. Rösch, Dipl.-Chem. U.-J. Vogelbacher
Fachbereich Chemie der Universität
Erwin-Schrödinger-Straße, D-6750 Kaiserslautern

[**] Phosphorverbindungen ungewöhnlicher Koordination, 9. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie der Landesregierung von Rheinland-Pfalz gefördert. – 8. Mitteilung: W. Rösch, U.-J. Vogelbacher, T. Allspach, M. Regitz, *J. Organomet. Chem.*, im Druck.