

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

H₃CO—CO—CH[(CH₂)₄—NHBOC]NH—CHR¹—CO—NH—CHR²—COOR³ **5**

HOOC—CH[(CH₂)₄—NH₂]NH—CHR¹—CO—NH—CHR²—COOH **6**

R ¹	R ²	R ³	Produkt in 5	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-C ₃ H ₇	CH ₃	6a₃	42	790
H	BzI	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-C ₃ H ₇	CH ₃	6b₃	56	15
CH ₃	BzI	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 Kaninchchenlungen 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**, Kp = 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) Ala-OMe-Hydrochlorid sowie 2.51 mL (18 mmol) Triethylamin in 60 mL CH₂Cl₂ werden bei -12°C 1.4 mL einer Dichlormethanlösung mit 50 Gew.-% Propylphosphonsäureanhydrid getropft. Nach 4 h Röhren bei Raumtemperatur, Waschen mit Eiswasser, gesättigter KH₂PO₄-Lösung (pH 4.5), gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO₄ erhält man 0.7 g (86%) oliges **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. Ullm 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.

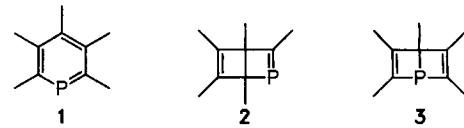
2-Dewar-Phosphinine – eine neue Verbindungsklasse mit zweifach koordiniertem Phosphor**

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 unzerstört 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.

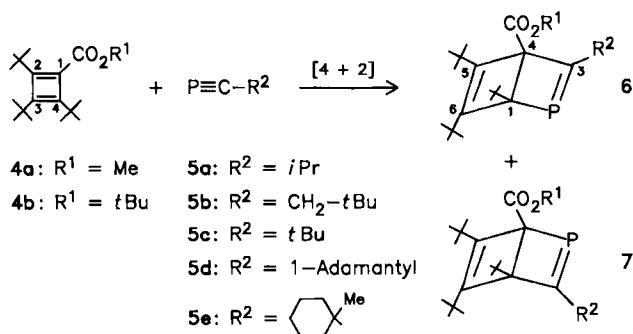


Tabelle 1. Charakteristische Daten der 2-Dewarphosphinine **6** (δ -Werte, J in Hz). Herstellung von **6a, b** bei 20°C, von **6c-h** bei -78°C, dann Auftauen auf 20°C, jeweils in Pentan.

R ¹	R ² [a]	6 : 7	Fp [°C]	³¹ P-NMR [b]	C-1 (¹ J _{P,C})	C-3 (¹ J _{P,C})	¹³ C-NMR [c]	C-5 (³ J _{P,C})	C-6 (² J _{P,C})
6a	Me	iPr	97 : 3	79	312	69.9 (19.6)	237.9 (33.4)	73.7 (3.8)	158.0 (6.1)
6b	Me	CH ₂ -tBu	93 : 7	84	314	71.8 (19.5)	223.6 (36.5)	75.3 (—)	157.6 (6.2)
6c	Me	tBu	96 : 4	90	315	67.1 (17.7)	239.8 (33.5)	73.2 (5.9)	157.7 (5.9)
6d	Me	1-Ad	100 : 0	119	314	67.8 (17.6)	241.5 (33.7)	73.4 (6.1)	158.2 (6.1)
6e	Me	C ₇ H ₁₃	98 : 2	[d]	315	67.4 (17.9)	242.1 (33.4)	73.6 (5.5)	158.0 (6.1)
6f	tBu	tBu	85 : 15	[d]	316	68.0 (17.0)	240.5 (31.7)	75.9 (5.2)	157.5 (6.6)
6g	tBu	1-Ad	85 : 15	[d]	317	68.6 (17.1)	241.7 (32.0)	75.8 (6.3)	158.0 (6.0)
6h	tBu	C ₇ H ₁₃	85 : 15	[d]	316	68.1 (17.3)	242.1 (34.5)	75.9 (6.0)	157.7 (5.1)

[a] 1-Ad = 1-Adamantyl; C₆H₁₃ = 1-Methylcyclohexyl. [b] C₆D₆, 85proz. H₃PO₄ (extern). [c] CDCl₃ oder C₆D₆, TMS (intern). [d] Öl, destillative Trennung vom Regiosomeren 7 war nicht möglich.

sowie ^{13}C -NMR-Signale von C-3 ($\delta = 223.6$ – 242.1 ; $^1J_{\text{P},\text{C}} = 31.7$ – 36.5 Hz), deren Tieffeldlage typisch für die Phosphaalkeneinheit ist^[6]. Das Auftreten der Regioisomere **7a**–**c** sowie **7e**–**h** wird an ihrem Phosphorsignal er-

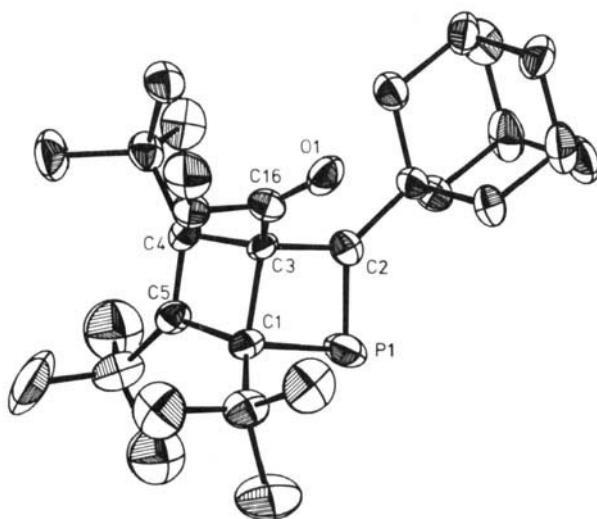


Abb. 1. ORTEP-Zeichnung eines der beiden unabhängigen Moleküle von 6d [9]; die Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Ausgewählte Bindungsängen [\AA] und -winkel [$^\circ$]: P1-C1 1.89(1), P1-C2 1.68(1), C1-C3 1.59(1), C1-C5 1.53(1), C2-C3 1.54(1), C3-C4 1.54(1), C4-C5 1.35(1); C1-P1-C2 79.5(4), P1-C1-C3 88.2(5), C3-C1-C5 85.3(6), P1-C2-C3 98.3(6), C1-C3-C2 93.9(6), C1-C3-C4 85.8(6), C3-C4-C5 93.9(6), C1-C5-C4 95.0(7).

kannt, das relativ zu dem von 6 hochfeldverschoben ist ($\delta = 285-300$) und zur quantitativen Produktanalyse herangezogen wurde. Aus den geringen Differenzen der chemischen Verschiebungen von C-5 und C-6 (Tabelle 1) lassen sich – wie eingangs erwähnt – die Reaktionszentren der Cycloaddition ableiten^[7].

Die Röntgen-Strukturanalyse von **6d**^[8] bestätigt die NMR-spektroskopischen Aussagen (Abb. 1). Die beiden Vierringeinheiten sind innerhalb der dreifachen Standardabweichung planar, der Diederwinkel beträgt 113°.

Arbeitsvorschrift

6c: Zur Lösung von 835 mg (3 mmol) **4a** [2] in 10 mL Pentan (wasserfrei) tropft man unter Argon bei -78°C 400 mg (4 mmol) **5** [4] in 1 mL Pentan (wasserfrei) und lässt nach 1 h (Entfärbung) austauen. Eindampfen liefert 1.14 g (100%) blaßgelbes, öliges Isomerengemisch **6c/7c** (96:4, ^{13}P -NMRspektroskopisch), das nach Kugelrohrdestillation bei 120°C (Otentemperatur) / 10^{-3} mbar glasartig erstarrt und aus Pentan bei -78°C umkristallisiert wird. Ausbeute 980 mg (87%) farblose Kristalle (isomerenfrei) vom Fp = 90°C ; Mutterlauge: **6c** : **7c** = 63 : 37.

Eingegangen am 12. November 1985 [Z 1533]

- [1] Übersicht: G. Märkl in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*. 4. Aufl., Bd. E1, Thieme, Stuttgart 1982, S. 72 ff.
 - [2] S. Masamune, N. Nakamura, M. Suda, H. Ona, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 8481.
 - [3] P. Eisenbarth, M. Regitz, *Chem. Ber.* 115 (1982) 3796.
 - [4] **5a, b, e:** W. Rösch, U.-J. Vogelbacher, T. Allspach, M. Regitz, *J. Organomet. Chem.*, im Druck; **5c:** G. Becker, G. Gresser, W. Uhl, *Z. Naturforsch. B* 36 (1981) 16; **5d:** T. Allspach, M. Regitz, G. Becker, W. Becker, *Synthesis*, im Druck.
 - [5] J. Fink, M. Regitz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, im Druck.
 - [6] R. Appel, F. Knoll, J. Ruppert, *Angew. Chem.* 93 (1981) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 731.
 - [7] Für das Produkt einer Cycloaddition von **5** an C-2 und C-3 von **4** erwartet man $\Delta\delta$ -Werte ≈ 20 ppm für die dann unterschiedlich substituierten olefinischen C-Atome; vgl. z. B. [3].
 - [8] Monoklin, P_2/c ; $a = 15.594(3)$, $b = 31.177(3)$, $c = 11.025(3)$ Å, $\beta = 90.59(2)^\circ$; $Z = 8$ (2 unabhängige Moleküle), $\rho_{\text{theor.}} = 1.13 \text{ g cm}^{-3}$. 6563 unabhängige Reflexe (Enraf-Nonius CAD4, Mo $K\alpha$, $2\theta \leq 44^\circ$), davon 3951 beobachtet für $I \geq 2\sigma(I)$; direkte Methoden (MULTAN); $R = 0.096$, $R_w = 0.095$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-51793, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
 - [9] Die Angaben entsprechen gemittelten Werten aus beiden unabhängigen Molekülen.