

- Int. Tab.), $Z = 2$; Vierkreisdiffraktometer Syntex P2₁, 3018 gemessene Reflexe im Bereich von $40 < 2\theta < 55^\circ$ ($\omega/2\theta$ -Scan), davon 2263 unabhängige mit $F > 2\sigma(F)$, Strukturlösung durch Direkte Methoden (SHELXTL-Plus), 239 Parameter, $R = 0.061$, $R_w = 0.063$ ($w = 1/\sigma^2(F) + 0.0001 F^2$), Goof = 1.311, Restelektronendichte $+0.19/-0.15 \text{ e}/\text{\AA}^3$, C- und N-Atome einschließlich Splitlagen [7] anisotrop verfeinert, H-Atomlagen gefunden und mit gemeinsamem C-H-Abstand und pro CH₃-Gruppe gleichem Temperaturfaktor isotrop verfeinert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturaufklärung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55907, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [6] Elektronenbeugung in der Gasphase. a) Das luftempfindliche C₁₀H₂₄N₄ wird durch Destillation bei 10^{-4} mbar gereinigt und unter Ar sowie Lichtausschluß aufbewahrt. Die Streuintensitäten wurden bei zwei Kameraabständen (25 und 50 cm) und bei einer Beschleunigungsspannung von ca. 60 kV mit einem Gasdiffraktographen KD-G2 aufgenommen. Die Temperatur des Probengehäuses betrug 345 K (Dampfdruck ca. 2 - 3 mbar), und die der Zuleitung und Düse 350 K; eine Zersetzung wurde nicht beobachtet. b) Zur Strukturbestimmung wurde eine Reihe von Modellen mit unterschiedlichen Orientierungen der vier Dimethylaminogruppen und planaren oder verdrilltem C₂N₄-Gerüst getestet. Zufriedenstellende Übereinstimmung zwischen berechneter und experimenteller Radialverteilungsfunktion (Abb. 1 b) kann nur mit einem der Festkörperstruktur ähnlichen Modell mit C₂-Symmetrie (Symmetriearchse entlang der C=C-Bindung) erreicht werden. Der Kleinste-Quadrat-Anpassung liegen folgende Annahmen zugrunde: lokale C_{3v}-Symmetrie für die CH₃, sowie C₂-Symmetrie für die N(CH₃)₂-Gruppen mit jeweils gleichen geometrischen Parametern. Der C-C-Abstand ist im Elektronenbeugungsexperiment nur ungenügend bestimmt und wurde deshalb dem Wert der Röntgenstrukturanalyse angenähert. Es ergeben sich folgende Abstände [pm] und Winkel [°] (Fehlertgrenzen sind 3σ -Werte und beziehen sich auf die letzte Stelle): C-H 111.0(4), C=C 136 (angenommen), C-N 140.3(4), N-C 145.2(3); N-C-N 118.4(8), C-N-C(H) 119.2, (H)C-N-C(H) 112.8(15), H-C-H 108.3(8), $\omega(C=C)$ 28(2), $\omega(C-N)$ 55(2) (Verdrehung der Dimethylaminogruppen um die C-N-Bindung; für $\omega = 0$ würden die N-Elektronenpaare senkrecht zur CN₂-Ebene stehen). Die Methylgruppen befinden sich auf Lücke zur gegenüberliegenden N-C-Bindung.
- [7] Restelektronendichte in etwa 50 pm Abstand von N4 (Abb. 1a) deutet eine partielle Inversion der Pyramide an. Die Elongation der „Schwingungsellipsoide“ für N2 und N3 senkrecht zur NC₂-Ebene weist gleichfalls auf eine Lagefehlordnung hin, welche auf dem teilweisen Vorliegen von Molekülen in invertierter Orientierung beruhen könnte. Gegen diese Annahme spricht, daß N1 keinerlei Fehlordnung zeigt. Für eine individuelle Fehlordnung der R₂N-Gruppen liefert eine Rechnung mit Splitpositionen für N2 (0.5:0.5), N3 (0.65:0.35) und N4 (0.85:0.15) eine geringfügige Verbesserung des R-Wertes von 0.064 auf 0.061 und führt zu pyramidaler Struktur aller N-Zentren mit Winkelsummen von 353° (N1), 352° (N2), 351° (N3) und 352° (N4). An dieser Stelle möchten wir auch dem strukturkundigen Gutachter für seine hilfreichen, kritischen Anmerkungen bestens danken.
- [8] Vgl. die Zusammenfassung: W. Luef, R. Keese (Nonplanar Carbon-Carbon Double Bonds), *Top. Stereochem.* 20 (1991) 231 - 318. Die längsten C=C-Bindungen finden sich hier nach mit 141 pm in 1-(N-Benzyl-1,2-dihydropyridinyliden)sulvenen, gefolgt von der in Bis(1-isopropoxy-carbonylfluorenylidien) mit 139 pm, welches zugleich mit einem Diederwinkel von 40° die stärkste Verdrillung aufweist. Unter den zahlreichen beschriebenen Ethenderivaten (vgl. beispielsweise J. Deuter, H. Rodewald, H. Irlgartinger, T. Loerzer, W. Lüttke, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1031) seien hier noch 1,1-Di-tert-butyl-2,2-diphenylethen ($d_{C=C} = 136 \text{ pm}$, $\omega = 24^\circ$) und als Beispiel mit zusätzlichem Knickwinkel φ das Oktabrompentallen ($d_{C=C} = 139 \text{ pm}$, $\omega = 37^\circ$, $\varphi = 3^\circ$) angeführt. Hingewiesen sei auch auf die Struktur von Tetrakis(trimethylsilyl)ethen (A. Sekiguchi, T. Nakanishi, C. Kabuto, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3748), dessen Molekülhälften um 29.5° gegeneinander verdrillt sind.
- [9] Erneute AM1-Berechnungen ausgehend von den Kristall- oder Gasphasenstrukturdaten belegen, daß je nach vorgegebener Ausgangsgeometrie verschiedene lokale Minima erreicht werden. So werden beispielsweise nach AM1 ausgehend von den Kristallstrukturdaten (Abb. 1a und [5]) berechnet: $\epsilon_{42} = -7.19 \text{ eV}$; $q_C = +0.07$, $q_N = -0.25$ und die resultierende Bildungsenthalpie $\Delta H_f = 303 \text{ kJ mol}^{-1}$ liegt etwa 80 kJ mol^{-1} höher als für die vollständige AM1-Geometrieeoptimierung ausgehend von Standard-Strukturdaten [4]. Demgegenüber liefert die C₂-Gasphasenstruktur als Startpunkt eine geometrieeoptimierte Struktur mit $\omega(N_2C=CN_2) = 13^\circ$, $\epsilon^{AM1} = -8.2 \text{ eV}$ sowie $q_C = 0.12$ und $q_N = 0.03$, $q_{N1/2} = -0.28$ und $q_{N3/4} = -0.31$, welche sich zu einem Dipolmoment von 1.9 D summieren. Zugleich weicht der berechnete Enthalpiewert nur noch um $+20 \text{ kJ mol}^{-1}$ ab. Die Enthalpedifferenzen beruhen auf zahlreichen Änderungen des Molekülgerüstes, die sich anhand zusätzlich berechneter Kraftkonstanten ($\text{kJ mol}^{-1} \text{ pm}^{-1}$ oder $\text{kJ mol}^{-1} \text{ Grad}^{-2}$) analysieren und in die C=C-Streckung (0.7) sowie die Reihenfolge CNC-Winkelauflösung (5.0) > N-Pyramidalisierung (1.0) > C=C-Rotation \approx C-NC₂-Rotation (0.1) ordnen lassen. Alle Kraftkonstanten sind positiv und belegen daher, daß die durch sie beschriebenen Bewegungen jeweils aus einem (lokalen) Minimum der Gesamtenergie heraus erfolgen. Eine zusätzliche ab-initio-SCF-

Modellberechnung mit 4-31G-Basisatz ergibt für eine Verdrillung von Ethen um 28° eine Energiedifferenz um $+48 \text{ kJ mol}^{-1}$, welche das Ausmaß der sterischen Überfüllung im Tetrakis(dimethylamino)ethen weiter verdeutlicht.

- [10] Eine vollständig geometrieeoptimierte AM1-Berechnung (H. Bock, Z. Havlas, unveröffentlicht) sagt voraus: $d_{C=C} = 151 \text{ pm}$, $\omega(N_2C=CN_2) 61^\circ$ oder $\Sigma \neq \text{CNC } 360^\circ$ und 349°. Für die Molekülhälften mit den cyaninartig eingebluteten (H,C₂,N-Gruppen (vgl. (a)) wird eine Gesamtladung von +0.85 berechnet. Versuche zur Isolierung eines Tetrakis(dimethylamino)ethen-Radikalkationsalzes $[(R_2N)_2C=C(NR_2)_2]X^\ominus$ sind begonnen worden (H. Bock, I. Göbel, unveröffentlicht).

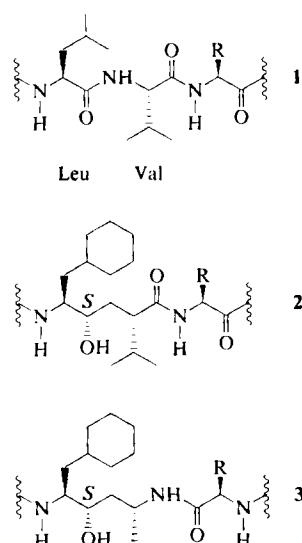
1,3-Dipolare Cycloaddition als Schlüsselreaktion für die Synthese potenter Renin-Inhibitoren

Von Günter Benz*, Rolf Henning und Johannes-Peter Stasch

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Renin-Angiotensin-System spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese des Bluthochdrucks, unter anderem über den zirkulierenden Vasokonstriktor Angiotensin II. Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Inhibitoren wie Captopril und Enalapril^[11] werden bereits in der Therapie eingesetzt. Daneben werden Renin-Inhibitoren aufgrund ihrer vermuteten größeren Selektivität in den letzten Jahren intensiv erforscht; neue Synthesen finden dabei besonderes Interesse^[21].

Die wichtigste Reaktion des Renins ist die N-terminale Proteolyse des globulären Proteins Angiotensinogen zum Decapeptid Angiotensin I. Wird die bei diesem Prozeß gespaltene Leu-Val-Peptidbindung (siehe 1) durch eine (S)-Hydroxyethylengruppe ersetzt, werden Übergangszustandsanaloge Renin-Inhibitoren zum Typ 2 erhalten^[31], die aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Übergangszustand von sauren Aspartasen eine hohe Affinität zum Enzym aufweisen^[41], aufgrund ihrer chemischen Struktur von Renin aber nicht gespalten werden können. Viele Renin-Inhibitoren werden in vivo enzymatisch sehr schnell abgebaut. Dieser proteolytische Prozeß sollte behindert werden, wenn die C-terminale

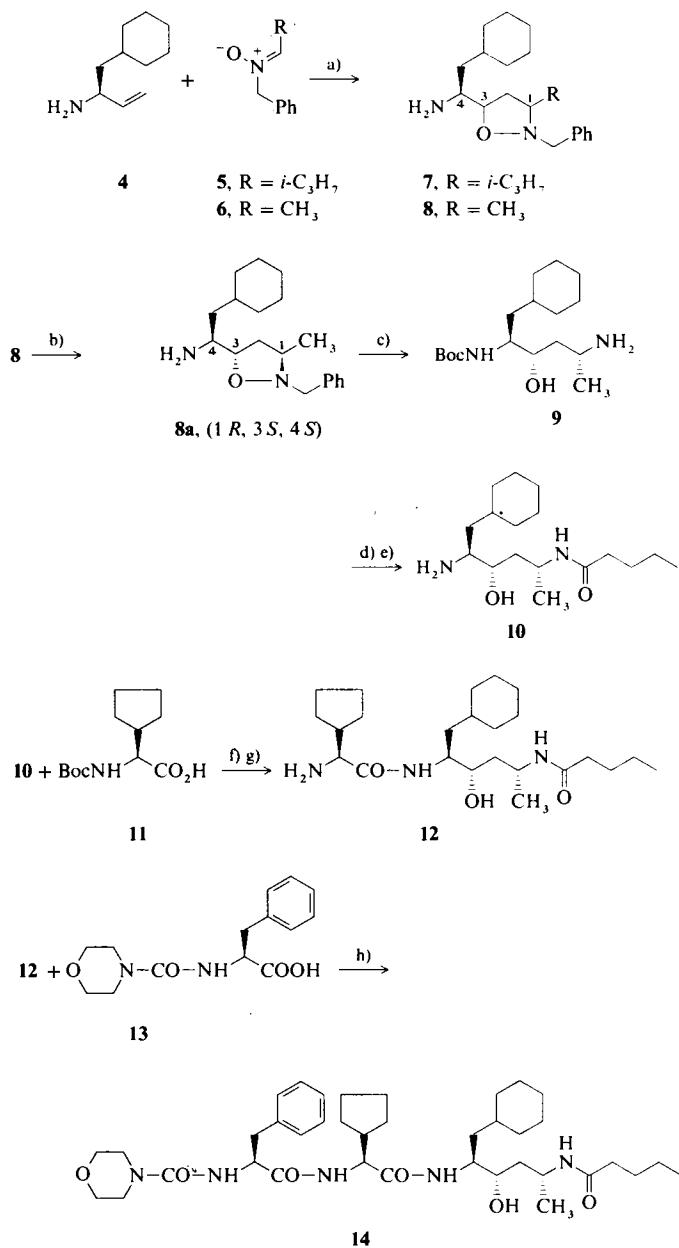


[*] Dr. G. Benz
Miles Research Center, Department of Chemistry
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (USA)

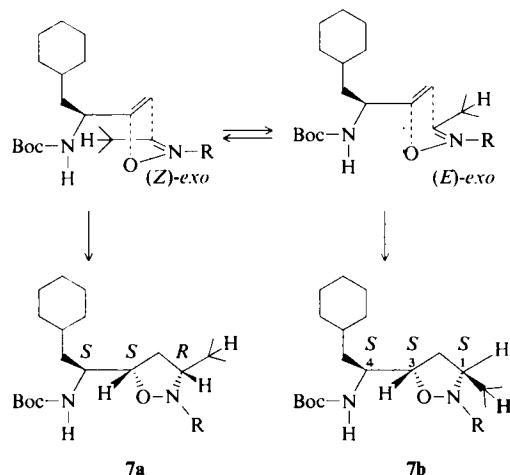
Dr. R. Henning, Dr. J.-P. Stasch
Bayer AG, PH-FE, Postfach 101709, W-5600 Wuppertal 1

Amidbindung invertiert ist. Dadurch werden retro-hydroxy-ethylen-isostere Renin-Inhibitoren vom Typ 3 erhalten, deren folgende Aminosäure D-konfiguriert sein muß, um die Topologie der Peptidkette zu erhalten.

Einen leichten Zugang zu diesem Strukturtyp bietet die 1,3-Dipolare Cycloaddition von Allylaminen mit *N*-Benzyl-nitronen^[5], wobei zu einem frühen Zeitpunkt in der Synthesesequenz zwei Stereozentren erzeugt werden. Eine stereochemische Lenkung kann sowohl mit chiralen Nitronen^[6] als auch mit chiralen Allylaminen^[7] erreicht werden. Die Synthese der Isoxazolidine und eines Renin-Inhibitors ist in Schema 1 dargestellt^[8].

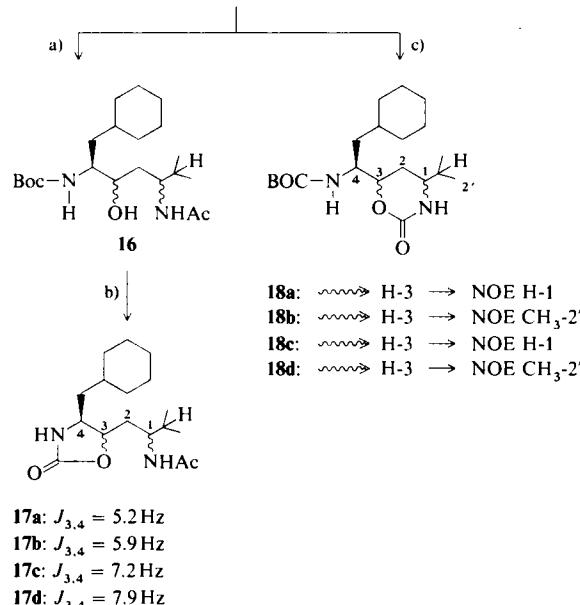
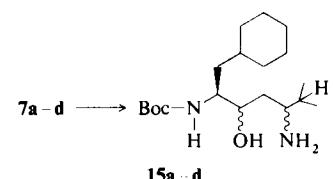


Iridinen 7, die nach HPLC-Analyse im Verhältnis 7a (1*R*,3*S*,4*S*) 0.75, 7b (1*S*,3*S*,4*S*) 1.00, 7c (1*S*,3*R*,4*S*) 0.60, 7d (1*R*,3*R*,4*S*) 0.64 anfallen. Aufgrund des allylischen Stereozentrums sollte der Angriff des Nitrons wegen der geringeren sterischen Hinderung von der *Si*-Seite erfolgen. Die Variation von Lösungsmittel (Toluol, Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid), Temperatur (40 °C – 140 °C) und Reaktionsdauer (30 min bis 48 h) brachte keine Verbesserung der Stereoselektivität.



Schema 2.

Die Bevorzugung des gewünschten Isomers 7b lässt sich aus einem (E)-*exo*-Übergangszustand ableiten (siehe Schema 2). Die im Grundzustand (*Z*)-konfigurierten Nitronen äquilibrieren in Abhängigkeit von Substituenten und Lö-

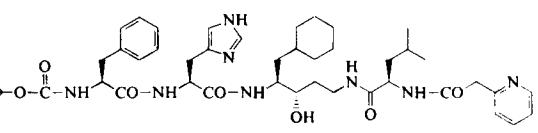
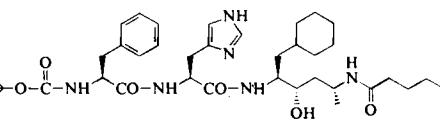
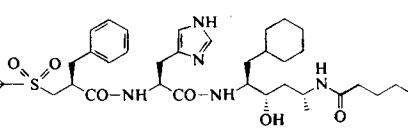
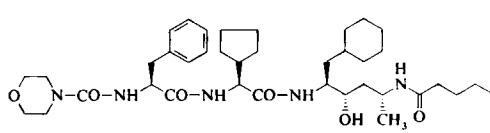


Schema 3. a) AcOAc, CH₃OH, 20 min, Raumtemperatur; b) NaH, DMF, 60 min, Raumtemperatur; c) N,N'-Carbonyldiimidazol, CH₂Cl₂, 60 min, N,N-Dimethylaminopyridin, Raumtemperatur.

Schema 1. a) Mesitylen, 140 °C, 8 h, 52% 7; b) SiO₂, Chromatographic, *n*-Hexan/Ether 7:3; c) NH₄HCO₃, 10% Pd/C, CH₃OH, Rückfluss, 60 min; d) (n-C₄H₉CO)₂O, NEt₃, CH₃OH; e) 4N HCl, Dioxan, 30 min; f) (S)-Cyclopentylglycin 11, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Hydroxybenzotriazol (HOBT), Ethyldiisopropylamin (DIPEA); g) 4N HCl, Dioxan, 30 min; h) Morpholinocarbonyl-Phe 13, DCC, HOBT, DIPEA.

Ausgehend von *N*-Boc-Phenylalanin wurde über Standardreaktionen das *N*-Boc-Allylamin 4 erhalten^[9]. Die Umsetzung mit dem Benzylnitron 5 bei 140 °C in Mesitylen führte nach 8 h zu einem Gemisch von vier diastereomeren Isoxazo-

Tabelle 1. Humanplasma-Renin-Inhibierung ausgewählter retro-hydroxyethylen-iso-sterer Renin-Inhibitoren. Zum IC_{50} -Wert siehe [15].

Struktur	IC_{50} [nmol L ⁻¹]
	23
	46
	2.0
	1.3

sungsmittel bei höherer Temperatur^[10] und reagieren kinetisch kontrolliert von der *exo*-Seite. Die Konfiguration der vier Diastereomere **7a-d** konnte aus den cyclischen Derivaten **17**^[11] und **18** NMR-spektroskopisch leicht abgeleitet werden (siehe Schema 3).

Vicinale Kopplungskonstanten in **17** zwischen 5 und 6 Hz weisen auf eine 3,4-*threo*-Konfiguration (**17a, b**), zwischen 7 und 8 Hz auf eine 3,4-*erythro*-Konfiguration hin (**17c, d**)^[12]. Aus NOE-Differenzspektroskopie-Messungen lässt sich eine *trans*-Anordnung der Substituenten an C-1 und C-3 im Oxazolon in **18b, d**, eine *cis*-Anordnung in **18a, c** ableiten. Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration an C-4 (aus der L-Aminosäure erhalten) lässt sich die Konfiguration der Zentren C-1, C-3 und C-4 zweifelsfrei festlegen.

Mit **7b** und dem stereochemisch analogen (Sequenzregel!) **8a** als zentralen Intermediaten können potente Renin-Inhibitoren synthetisiert werden, wie am Beispiel **14** exemplarisch gezeigt ist (Schema 1). Katalytische Transferhydrierung über Pd/C führt zu dem offenkettigen Aminoalkohol **9**, der nach Acylierung N-terminal zu **10** deblockiert wird. Cyclopentylglycin **11**^[13] und N-Morpholinocarbonylphenylalanin **13**^[14] werden unter Standardbedingungen gekuppelt und an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Auf analogem Wege wurden die Renin-Inhibitoren **19–21** dargestellt. Ihre enzyminhibititorische Aktivität gegen endogenes Renin aus Humanplasma^[15] ist in Tabelle 1 angegeben.

Arbeitsvorschrift

7: In einem 3L-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer und einem Wasserabscheider werden 202.4 g (0.8 mol) des *N*-Boc-Allylamins **4** in 1000 mL Mesitylen gelöst und auf 140 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Mischung von 197 g (1.6 mol) *N*-Benzylhydroxylamin und 115.2 g (1.6 mol) 2-Methylpropanal in 800 mL Mesitylen in 2 h langsam zugetropft. Nach 4 h wird noch einmal die gleiche Menge *N*-Benzylhydroxylamin, 2-Methylpropanal und Mesitylen zugegeben. Nach weiteren 4 h wird der Ansatz eingeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung gewaschen. Das Gemisch der Diastereomere wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

n-Hexan/Diethylether 7:3); Rechromatographie führt zu reinen Diastereomeren: **7a** 34 g, **7b** 69 g, **7c** 10 g, **7d** 11 g und 44 g Mischfraktionen. Gesamtausbeute: 168 g (52.2%).

Eingegangen am 25. Juli 1991 [Z 4824]

- [1] M. J. Wyrratt, A. A. Patchett, *Med. Res. Rev.* 5 (1985) 483.
- [2] W. J. Greenlee, *Med. Res. Rev.* 10 (1990) 173.
- [3] P. Bühlmayer, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Göschke, V. Rasetti, H. Rueger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1839.
- [4] a) R. Wolfenden, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 10; b) G. E. Lienhard, *Science* 180 (1973) 149; c) L. Pauling, *Chem. Eng. News* 24 (1946) 1375.
- [5] J. J. Tufariello in A. Padwa (Hrsg.): *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 2, Wiley, New York 1984, S. 83–168.
- [6] a) K. Kasahara, H. Iida, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2225; b) A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 426.
- [7] S. Mzengeza, R. A. Whitney, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4074.
- [8] ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie EI- und FAB-Massenspektren sind in Einklang mit den angegebenen Strukturen.
- [9] a) BocPhe wird über 5% Pd/C bei 5 atm hydriert. Kupplung mit *N*-Methyl-*N*-Methyl-*O*-methylhydroxylamin [9b] nach Aktivierung mit *n*-Propylphosphonsäureanhydrid [9c] führt zum Aminosäureamid, das quantitativ mit LiAlH₄ zum Aminoaldehyd [9d] reduziert wird. Wittig-Reaktion mit „Instant Ylide“ (Methyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumamid) [9e] ergibt das *N*-Boc-Allylamin **4** in 80% Ausbeute; b) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3815; c) H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 133; d) J. A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis* 1983, 676; e) M. Schlosser, B. Schaub, *Chimia* 36 (1982) 36.
- [10] R. Huisgen, H. Seidl, I. Brüning, *Chem. Ber.* 102 (1969) 1102.
- [11] J. R. Luly, J. F. Dellaria, J. J. Plattner, J. L. Soderquist, N. Yi, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1487.
- [12] S. Futagawa, T. Inui, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46 (1973) 3308.
- [13] D. Nisato, J. Wagnon, G. Callet, D. Mettefeu, J.-L. Assens, C. Plouzane, B. Tonnere, V. Pliska, J.-L. Fauchere, *J. Med. Chem.* 30 (1987) 2287.
- [14] J. J. Plattner, P. A. Marcotte, H. D. Kleinert, H. H. Stein, J. Greer, G. Bolis, A. K. L. Fung, B. A. Bopp, J. R. Luly, H. L. Sham, D. J. Kempf, S. H. Rosenberg, J. F. Dellaria, B. De, J. Merits, T. J. Perun, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 2277.
- [15] Humanplasma-Renin-Inhibitierungstest: Humanplasma wird unter Zusatz von Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) als Antikoagulans erhalten und bei –20 °C gelagert. Die Plasma-Reninaktivität (PRA) wird als Bildungsrate von Angiotensin I aus endogenem Angiotensinogen und Renin nach Inkubation bei 37 °C bestimmt. Die Reaktionslösung enthält 150 µL Plasma, 3 µL 6.6 proz. 8-Hydroxychinolinsulfatlösung, 3 µL 10 proz. Dimercaprolösung (2,3-Dimercapto-1-propanol) und 144 µL Natriumphosphatpuffer (0.2 M, 0.1% EDTA, pH 5.6) mit oder ohne Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen. Das pro Zeiteinheit gebildete Angiotensin I wird mit einem Radioimmunoassay (Sorin Biomedica, Italien) bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Plasma-Reninaktivität wird berechnet durch den Vergleich der Mengen des gebildeten Angiotensins I mit und ohne Inhibitor.

Isophlorine: Moleküle am Schnittpunkt von Porphyrin- und Annulen-Chemie **

Von Michael Pohl, Hans Schmickler, Johann Lex und Emanuel Vogel*

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Redoxsystem Porphyrin-Isophlorin **1**↔**2** – eine Herausforderung für die Porphyrinchemie – ist Musterbeispiel für die verschlungenen strukturellen und chemischen Beziehungen zwischen Porphyrinen und Annulen. Bei dem bislang hypothetischen Isophlorin (*N,N'*-Dihydroporphyrin) **2**, von Woodward im Zusammenhang mit der Chlorophyll-Synthese erstmals diskutiert^[1], handelt es sich um ein über-

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

[**] Diese Arbeit wurde von der German Israeli Foundation for Scientific Research and Development (G.I.F.) gefördert. Herrn Prof. Dr. F.-G. Klärner (Universität Bochum) sowie den Herren Priv.-Doz. Dr. J. Hahn und Dipl.-Chem. A. Hopp (Universität Köln) danken wir für hilfreiche Diskussionen.