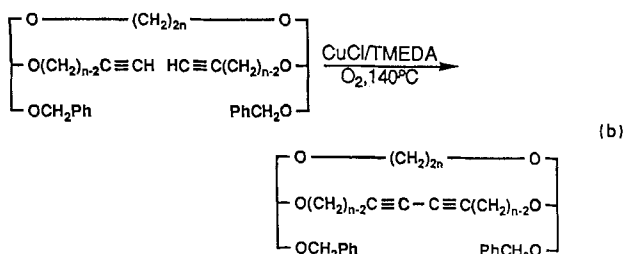


Schema 1. a) Dihydropyran (DHP), *p*-TsOH, 90 %; b) 1. 1-Alkin, *n*BuLi, Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA); 2. MeOH, *p*-TsOH, pH = 3–4, 75 %; c) 1. *n*BuLi, HMPA; 2. (CH₂O)_{*n*}, 84 %; d) 1. Li, H₂N(CH₂)₃NH₂; *t*BuOK, (aus 3), 44 % (aus 5), 70 %; e) MesCl, Et₃N, 90 %; f) 1. PhCH₂Cl, Dimethylsulfoxid (DMSO), gepulvertes KOH; 2. 10proz. HOAc, 90 °C, 66 %; g) gepulvertes KOH, DMSO, 7, 76 %; h) O₂, CuCl, TMEDA, 140 °C, 71–85 %; i) H₂, 10 % Pd/C, 60–74 %; j) 1. 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan, Et₃N, Benzol, 2 h; 2. Me₃N, MeCN, 60–65 °C, 48 h, 35–66 %.

Reaktion (b) veranschaulicht die überraschende Leichtigkeit, mit der die Riesenringe unter den oben beschriebenen modifizierten Glaser-Bedingungen aufgebaut werden. Auf diese Weise wurden chromatographisch reine Gigantocyclen mit 64 Atomen (*n* = 14) und 72 Atomen (*n* = 16) in 66 bzw. 54 % Ausbeute erhalten. Reaktion (b) bietet einen Zugang zu neuen „doppelten“ Phospholipiden.



Unklar ist, warum die Bildung der Riesenringe so effizient verläuft, insbesondere da den Ketten Substituenten fehlen, die häufig den Ringschluß zu Makrocyclen begünstigen. Vielleicht unterstützen anziehende van-der-Waals-Wechselwirkungen eine Seite-an-Seite-Anordnung der Ketten; allerdings würde nicht nur die intramolekulare Cyclisierung sondern auch die konkurrierende intermolekulare Reaktion gefördert werden.

Differentialkalorimetrische Untersuchungen^[7] zeigen, daß die cyclischen Lipide höhere Übergangstemperaturen haben als acyclische. Beispielsweise beträgt bei den acyclischen Lipiden mit 16, 18 und 20 Kohlenstoffatomen pro Kette *T*_c = 41.7, 55.6 bzw. 66.5 °C. Die Verknüpfung der Kettenenden läßt diese Werte auf 50.4, 70.1 bzw. 82.6 °C steigen. Offensichtlich behindert die Cyclisierung das Schmelzen der Ketten beträchtlich.

Typische Arbeitsvorschrift

Reaktion (a): In einem 500 mL-Dreihalskoben mit Rückflußkühler werden zu 200 mL wasserfreiem Xylol 0.37 g Kupfer(I)-chlorid mit 0.60 mL *N,N,N',N'*-

Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) gegeben. Durch dieses mit dem Ölbad auf 140 °C erhitzte Gemisch wird über eine Glaspipette Sauerstoff geleitet. Dann werden mit einer Einspritzpumpe 1.02 g Diin in 40 mL Xylol innerhalb von 4 h zugegeben. Der nach Abkühlen und Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in 300 mL Essigester aufgenommen, mit 100 mL Wasser und anschließend mit 5proz. Salzsäure gewaschen. Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt. Dessen chromatographische Reinigung an Kieselgel 60 Å (200–425 mesh) mit Essigester/Hexan (1:6) als Eluens ergibt 0.78 g (77 %) des NMR-spektroskopisch reinen Produkts. Dieses wird unter vollständiger Hydrierung des Riesenrings und Abspaltung der Benzylgruppe zu einem Alkohol mit korrekter Elementaranalyse, ¹H- und ¹³C-NMR- sowie FAB-Massenspektren umgesetzt.

Eingegangen am 10. Juli,
ergänzte Fassung am 17. August 1992 [Z 5457]

- [1] M. Edidin, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **1974**, 3, 179; N. O. Petersen, S. I. Chan, *Biochemistry* **1977**, 16, 2657.
- [2] F. M. Menger, M. G. Wood, Jr., Q. Z. Zhou, H. P. Hopkins, J. Fumero, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6804.
- [3] F. M. Menger, D. S. Davis, R. A. Persichetti, J.-J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2451.
- [4] Als Makrocyclen werden im allgemeinen Verbindungen mit einer Ringgröße von zwölf oder mehr Atomen angesehen. Da sich die meisten Arbeiten über Makrocyclen auf solche mit weniger als zwanzig Atomen konzentrieren, ordnen wir Verbindung II den „Gigantocyclen“ zu. Syntheseverfahren für Makrocyclen siehe Lit. [9] in S. F. Martin, M. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5478; M. Hesse, *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1991** und Lit. [1–3] in D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4008; *Macrocycles* (Hrsg.: E. Weber, F. Vögtle), Springer, Berlin, **1992**.
- [5] Ein 36gliedriges Analogon von II wurde mit nur 8 % Ausbeute durch Makrolactonisierung synthetisiert. Siehe K. Yamauchi, I. Yamamoto, M. Kinoshita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 445. Ein 32gliedriges Analogon von II wurde durch Glaser-Kupplung unter Verwendung von zehn Äquivalenten Cu(OAc)₂ · H₂O in siedendem Pyridin in 50–60 % Ausbeute synthetisiert. Siehe N. Hébert, A. Beck, R. B. Lennox, G. Just, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1777. Wir erhielten bei diesem Verfahren beträchtliche Mengen Ausgangsmaterial und Hydrolyseprodukt.
- [6] K. Yamauchi, Y. Sakamoto, A. Moriya, K. Yamada, T. Hosokawa, T. Higuchi, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3188.
- [7] Die kalorimetrischen Arbeiten wurden von Professor Harry Hopkins an der Georgia State University durchgeführt. Über diese Untersuchung ist eine gemeinsame Veröffentlichung vorgesehen.

N-Perbenzylierung von Oligopeptiden mit der P4-Phosphazenenbase; eine neue Schutzgruppentechnik zur Modifikation und Solubilisierung von Peptiden in unpolaren organischen Lösungsmitteln**

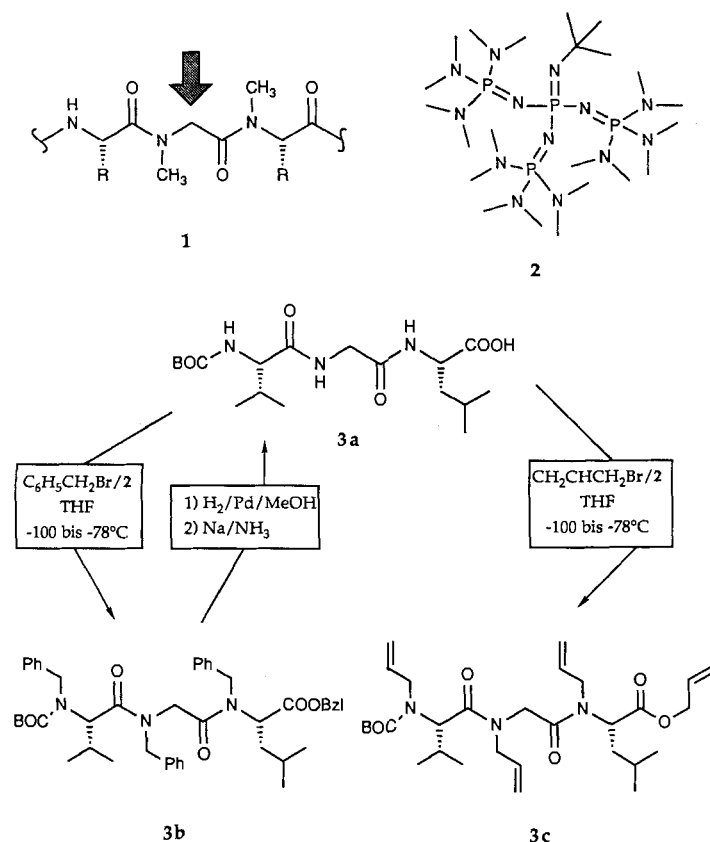
Von Thomas Pietzonka und Dieter Seebach*

Peptide werden gewöhnlich aus den zugehörigen Aminosäuren aufgebaut. Die Modifikation eines Peptids, nicht an funktionalisierten Seitenketten, sondern direkt an C-Atomen der Peptidkette, galt bis vor kurzem als unmöglich. Es gelang uns, Li-Enolate an Sarkosineinheiten von Oligopeptiden aus bis zu elf Aminosäuren zu erzeugen und mit Elektrophilen unter C,C-Verknüpfung umzusetzen, falls auch die auf das Sarkosin folgende Aminosäure *N*-methyliert war^[1] (siehe 1). Probleme sind dabei die schlechte Löslichkeit vieler Peptide in den für die Enolaterzeugung nötigen aprotischen Medien^[2], die Notwendigkeit der Entfernung aller NH- und OH-Wasserstoffatome des Peptids (Polylithierung!) und die Unmöglichkeit, die meist unerwünschten *N*-Methylgruppen zu demethylieren.

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. T. Pietzonka
Laboratorium für organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Teil der geplanten Dissertation von T. Pietzonka. Wir danken E. Devaquet für die Durchführung einiger Versuche im Rahmen des OC-Praktikums.

Wir fanden jetzt, daß mit der von Schwesinger und Schlemper entwickelten^[3] P4-Phosphazenenbase **2** sowohl BOC- als auch Z-geschützte und sowohl lineare als auch cyclische Peptide, z.B. mit Benzyl- oder Allylbromid, in THF



Schema 1. Perbenzylierung und Perallylierung von BOC-Val-Gly-Leu mit der P4-Base. BOC = *tert*-Butyloxycarbonyl.

bei tiefer Temperatur an allen NH-Gruppen der Hauptkette und, wo vorhanden, an der C-terminalen COOH-Gruppe alkyliert werden [siehe die Reaktionen von BOC-Valyl-glycyl-leucin **3a** zu den Produkten **3b** und **3c** in Schema 1 und die in Tabelle 1 zusammengestellten weiteren Beispiele (**4–12**)]. Zu Beginn der mit Alkylierungsmittel im Überschuß und P4-Base durchgeführten Reaktion muß das Peptid nicht in Lösung gebracht werden: Selbst das extrem unlösliche Tetrapeptidderivat **8a** (≤ 0.8 mg pro mL THF bei

-75°C)^[2a] reagiert unter diesen Bedingungen und geht dabei in Lösung. Generell sind die so zugänglichen perbenzylierten Peptide in unpolaren Lösungsmitteln gut löslich, was sich auch im Laufverhalten auf SiO_2 -Dünnschichtplatten widerspiegelt (siehe R_F -Werte in Tabelle 1). So ist z.B. das aus BOC-Val-Gly-Leu erhaltene Tetrabenzylderivat **3b** in Pentan (!) löslich.

Die neuartigen Benzyl- und Allylderivate^[4] können als geschützte Peptide betrachtet werden. Eine Debenzylierung an den Amid-Stickstoffatomen ist zwar nicht hydrogenolytisch möglich, gelingt aber unter den von Weygand und Steglich angegebenen^[5] Bedingungen (Alkalimetall/fl. NH_3). Die so aus **3b** und **5b** zurückgewonnenen BOC-Tripeptide **3a** und **5a** wurden in konz. wäßriger HCl bei 110°C in die Komponenten gespalten, und die Aminosäuren wurden zu den *N*-(Pentafluorpropionyl)isopropylestern derivatisiert und auf einer Chirasil-Val-GC-Säule analysiert^[6]. Danach war auf dem Weg zum tetrabenzylierten Peptid und zurück keine Epimerisierung an den beiden stereogenen Zentren eingetreten.

Eine NMR-spektroskopische Analyse der chromatographisch einheitlichen, perbenzylierten linearen Peptide ist wegen des Vorliegens zahlreicher Rotamere, auch noch bei 180°C , nicht möglich. Die Fast-Atom-Bombardment-(FAB)-massenspektrometrische Untersuchung der Produkte liefert dagegen nicht nur die korrekten Molekülmassen, sondern auch die erwarteten Fragmentensignale der Ionen von den *N*-Benzylaminosäure-Bruchstücken. Auffällig ist noch die Zunahme der spezifischen Drehung $[\alpha]_D$ nach Einführung der Benzylgruppen in die Peptide (bis zum fünffachen Wert, siehe Tabelle 1).

Im Gegensatz zu den Benzylierungsprodukten der offenkettigen Peptide (**3a–9a**) liefern diejenigen der *cyclo*-Tetrapeptide (**10a–12a**)^[1c] hervorragend aufgelöste NMR-Spektren mit scharfen Signalen. Vor allem mit Hilfe von NOE-Messungen lassen sich so die Positionen der Benzylgruppen eindeutig festlegen. Auf diese Weise fanden wir heraus, daß *cyclo*-(Leu-Sar-Sar-Gly) (**12a**) zuerst am Glycin (\rightarrow **12b**) und dann am Leucin-N-Atom (\rightarrow **12c**) benzyliert wird^[7].

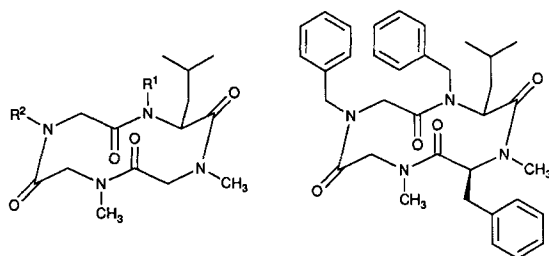
Erste Vorversuche haben bereits gezeigt, daß die benzylgeschützten Peptide (nach hydrogenolytischer Abspaltung des C-terminalen Benzylrestes) mit zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA)/ CH_3I in THF an der Glycineinheit über das entsprechende Li-Enolat methyliert werden können. Aber auch die P4-Base vermag die CH_2 -Gruppe von Sarkosinbausteinen benzylgeschützter Peptide selektiv zu deprotonieren. So konnte das doppelt benzylierte Produkt **12c** mit einem weiteren Äquivalent Benzylbromid C-alkyliert

Tabelle 1. Ausbeuten und einige Eigenschaften der durch Benzylierung mit der P4-Base **2** hergestellten Peptidderivate.

Peptid [a]	Anzahl		Produkt	Ausb. [%]	R_F ($\text{Et}_2\text{O}/\text{C}_5\text{H}_{12}$ 1:1)		$[\alpha]_D$ (Solvens) [b]	
	OH + NH im Peptid	Benzyl im Produkt			vor Benzylierung	nach Benzylierung	vor Benzylierung	nach Benzylierung
BOC-Val-Gly-Leu-OH 3a	4	4	3b	51	0	0.47	–13 (M)	–75
BOC-Ala-Gly-Leu-OH 4a	4	4	4b	63	0	0.35	–10 (E)	–54
BOC-Leu-Gly-Val-OH 5a	4	4	5b	57	0	0.55	–11 (E)	–30
Z-Leu-Gly-Val-OBn 6a	3	3	6b	14	0	0.30	–19 (E)	–38
BOC-Val-Ala-Gly-Leu-OH 7a	5	5	7b	58	0	0.35	–21 (E)	–95
BOC-Ala-Gly-Gly-OH [8] 8a	5	7	8b	35	0	0.16	–3 (E)	
BOC-Val-Leu-Gly-Abu-Ile-OH 9a	5	5	9b	51	0	0.45	–31 (E)	–51
<i>cyclo</i> -(D-Ala-Sar-MeLeu-Gly) 10a	2	2	10b	46	0	0.20	–15 (W)	–40 (C)
<i>cyclo</i> -(Gly-Val-Sar-Sar) 11a	2	2	11b	30	0	0.11 [c]	+37 (E)	+59 (C)
	2	3	11c	80	0	0.37 [c]	+37 (E)	+47 (C)
<i>cyclo</i> -(Leu-Sar-Sar-Gly) 12a	2	2	12c	46	0	0.11 [c]	–13 (C)	+18 (M)
	2	3	12d	20	0	0.36 [c]	–13 (C)	+41 (M)

[a] Z = Benzyloxycarbonyl. [b] E = Ethanol, M = Methanol, C = Chloroform, W = Wasser. [c] Laufmittel: $\text{Et}_2\text{O}/5\%$ MeOH.

werden ($\rightarrow 12d$). Bei optimierter Versuchsführung konnten wir aus der Reaktion des *cyclo*-Tetrapeptids **11a** sogar in 80% Ausbeute als Hauptprodukt die dreifach benzylierte Verbindung **11c** isolieren^[8]. Der Wasserstoff H_{si} des dem



12b ($R^1 = H$, $R^2 = CH_2Ph$)

12c ($R^1 = CH_2Ph$, $R^2 = CH_2Ph$)

12d

Valin benachbarten Sarkosins ist dabei durch eine Benzylgruppe ersetzt worden (es gibt insgesamt sieben α -Carbonyl-Wasserstoffatome im Vorläufer **11b**!).

Arbeitsvorschrift

12b: 138 mg (0.45 mmol) *cyclo*-(Leucyl-sarkosyl-sarkosyl-glycin) **12a** wurden in 5 mL THF mit 0.25 mL (1.6 mmol) Benzylbromid versetzt und auf $-100^\circ C$ abgekühlt. Anschließend wurden 0.70 g (1.1 mmol) P4-Base in 2 mL THF tropfenweise so zur Reaktionsmischung gegeben, daß die exotherme Reaktion unter Kontrolle blieb. Nach 3 h Rühren bei $-78^\circ C$ wurde aufgetaut, eingengt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie ($SiO_2/5\%$ MeOH in Diethylether) gereinigt. Man erhielt 100 mg (46%) **12b** als farbloses Pulver. $F_p = 206.5-207.5^\circ C$; $[x]_D^{25} +18.1$ ($c = 0.98$ in MeOH); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS): $\delta = 0.91$ (d, $^3J(H,H) = 7$ Hz, 3H; CH_3), 1.00 (d, $^3J(H,H) = 7$ Hz, 3H; CH_3), 1.40–1.75 (m, 2H; CH_2 -Leu), 1.78–1.90 (m, 1H; CH -Leu), 3.00 (s, 3H; CH_3 -N), 3.11 (s, 3H; CH_3 -N), 3.15 (d, $^3J(H,H) = 18$ Hz, 1H; H -Gly), 3.30 (d, $^3J(H,H) = 14$ Hz, 1H; H -Sar₂), 3.65 (d, $^3J(H,H) = 14$ Hz, 1H; H -Ph(Gly)), 3.72 (d, $^3J(H,H) = 18$ Hz, 1H; H -Sar₁), 4.06 (d, $^3J(H,H) = 18$ Hz, 1H; H -Gly), 4.32 (dxd, $^3J(H,H) = 25$ Hz, 2H; CH_2 -Ph(Leu)), 4.57 (d, $^3J(H,H) = 18$ Hz, 1H; H -Sar₁), 5.27 (d, $^3J(H,H) = 14$ Hz, 1H; H -Sar₂), 5.52 (t, $^3J(H,H) = 6$ Hz, 1H; CH -Leu), 7.2–7.6 (m, 10H; aromatische H).

Eingegangen am 18. Juli 1992 [Z 5472]

CAS-Registry-Nummern:

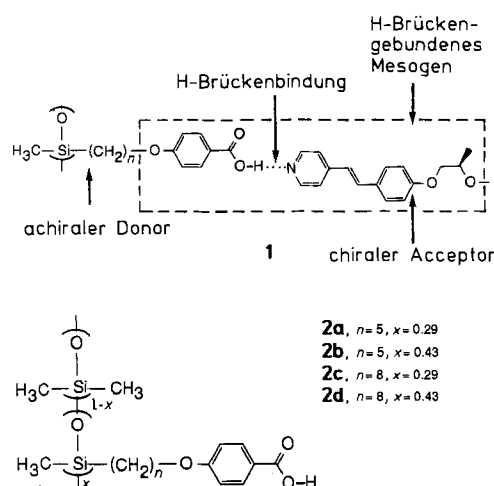
2, 111324-04-0; **3a**, 82537-91-5; **3b**, 144002-63-1; **3c**, 144002-75-5; **4a**, 144002-55-1; **4b**, 144002-64-2; **5a**, 144002-56-2; **5b**, 144002-65-3; **6a**, 144002-57-3; **6b**, 144002-66-4; **7a**, 144002-58-4; **7b**, 144002-67-5; **8a**, 64263-99-6; **8b**, 144002-68-4; **9a**, 144002-59-5; **9b**, 144002-69-7; **10a**, 144002-60-8; **10b**, 144002-70-0; **11a**, 144002-61-9; **11b**, 144002-71-1; **11c**, 144002-73-3; **12a**, 144002-62-0; **12b**, 144002-76-6; **12c**, 144002-72-2; **12d**, 144002-74-4; Benzylbromid, 100-39-0; Allylbromid, 106-95-6.

- [1] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654; b) D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S.-i. Shoda, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 197–224; c) S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *ibid.* **1992**, im Druck.
- [2] a) D. Seebach, A. Thaler, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 857–867; b) A. Thaler, D. Seebach, F. Cardinaux, *ibid.* **1991**, *74*, 617–627 und 628–643.
- [3] R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214.
- [4] Über die Abspaltung eines an ein Amid gebundenen Allylrestes siehe: T. Fukuyama, A. Laird, C. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4709–4712.
- [5] F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. Khan, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3483–3487.
- [6] S. Abdalla, E. Beyer, *Chromatographia* **1987**, *23*, 83.
- [7] Von der Verbindung **12c** konnte eine Kristallstrukturanalyse angefertigt werden, welche die in der Zeichnung wiedergegebene Konformation des peptidischen zwölfgliedrigen Rings bestätigt. Sie wird an anderer Stelle ausführlich beschrieben werden.
- [8] Auch bei den linearen Peptiden entstehen C-benzylierte Produkte in kleinen Mengen, die jedoch wegen ihres höheren R_f -Wertes chromatographisch abgetrennt werden können. Beim Tetrapeptid **8a** isolierten wir als Hauptprodukt ein heptabenzyliertes Derivat, dessen Struktur wir noch nicht bestimmen konnten. Auf Grund des Abbaus und der im Text erwähnten GC-Analyse wissen wir, daß die Alanineinheit in **8b** nicht epimerisiert ist.

Induktion von Ferroelektrizität in Polymersystemen durch Wasserstoffbrückenbindungen**

Von Uday Kumar, Jean M. J. Fréchet*, Takashi Kato, Seiji Ujiie und Kazuyoshi Imura

Seit der Entdeckung, daß oberflächenstabilisierte ferroelektrische Flüssigkristalle im Nanosekundenbereich geschaltet werden können^[1], ist diese Klasse von Flüssigkristallen in den Vordergrund der Aufmerksamkeit gerückt. Vor einigen Jahren ist es gelungen, Ferroelektrizität auch in polymeren Flüssigkristallen zu induzieren, indem ein niedermolekulares chirales Mesogen über einen flexiblen Polymethylen-Spacer an eine Polymerhauptkette gebunden wurde^[2]. Wir beschreiben hier einen neuen Weg zu ferroelektrischen Flüssigkristallen, der die thermodynamisch günstige Selbstorganisation^[3] eines passenden Wasserstoffbrücken-donors mit einem Wasserstoffbrücken-acceptor nutzt. Das Konzept der Induktion von Ferroelektrizität durch Wasserstoffbrücken wurde mit Aggregaten wie **1** realisiert. **1** besteht aus einem der Polysiloxane **2a–2d** mit *p*-Alkoxybenzoesäure-Seitengruppen, das mit einem optisch aktiven (*S*)-($-$)-*trans*-4-(2-Methoxypropyloxy)-4'-stilbazol **3** komplexiert wurde.



Die Komplexe sollten lineare Strukturen wie **1** mit einem großen Länge-zu-Breite-Verhältnis haben und daher über einen weiten Temperaturbereich chirale smektische (S_C)-Phasen bilden. Wie bei den niedermolekularen Flüssigkristallen sollte der starke terminal-laterale Dipol (die Methoxygruppe) und der polarisierbare Kern bei **1** die Bildung von gekippten („tilted“) smektischen Phasen unterstützen^[4]. Darüber hinaus reduziert die Nähe von chiralem Zentrum und linearem Stilbazolgerüst die Bewegungsfreiheit des Mesogens, was für hohe Werte der spontanen Polarisation günstig ist^[5].

[*] Prof. Dr. J. M. J. Fréchet, Dr. U. Kumar
Department of Chemistry, Baker Laboratory
Cornell University
Ithaca, NY 14853 (USA)

Dr. T. Kato
Institute of Industrial Science, University of Tokyo
Minato-Ku, Tokio 106 (Japan)

S. Ujiie, Prof. K. Imura
Department of Chemistry, Science University of Tokyo
Shinjuku-ku, Tokio 162 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde von der IBM Corporation (Materials and Processing Science Program), dem Cornell University Material Science Center (NSF DMR-8818558) und S. C. Johnson and Sons gefördert.