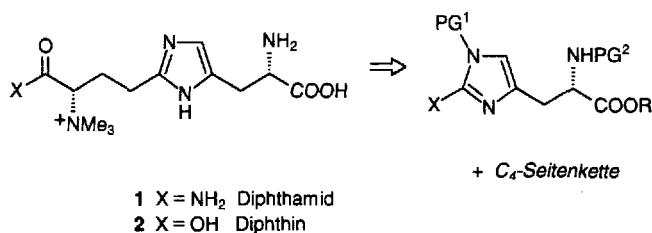


Selektive Pd⁰-vermittelte C-C-Bindungsbildung am Imidazolring von L-Histidin – ein Ansatz zur Synthese von Diphthamid und verwandten Histidinderivaten**

Von David A. Evans* und Thorsten Bach

Professor Reinhard W. Hoffmann
zum 60. Geburtstag gewidmet

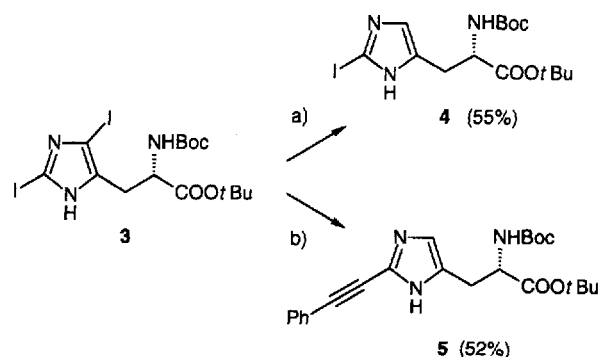
An der ungewöhnlichen Aminosäure Diphthamid **1** erfolgt der Angriff bei der Diphtheriatoxin-katalysierten ADP-Ribosylierung im Elongationsfaktor 2 (EF-2). Ihre Funktion und insbesondere ihre Rolle bei der Steuerung der Proteinbiosynthese sind von großem wissenschaftlichen Interesse^[1]. Bei unseren Bemühungen, eine praktikable Synthese von Diphthamid zu entwickeln^[2], schien uns L-Histidin eine verlockend einfache, leicht zugängliche Ausgangsverbindung zu sein (Schema 1), in die eine möglichst vollständig funktionalisierte C₄-Seitenkette unter milden Bedingungen spät eingeführt werden sollte. Für die Knüpfung der



Schema 1. PG¹, PG² = Schutzgruppen.

entscheidenden C-C-Bindung könnten sich Pd-katalysierte Reaktionen^[3] gut eignen. Die Schwachstelle dieses Konzepts war, daß es nur wenige brauchbare Vorschriften zur regioselektiven Funktionalisierung von Histidin an der C2-Position des Imidazolrings gibt^[4], wobei nur die Kupplung von Diazoniumsalzen mit hoher Selektivität an C2 verläuft^[5]. Man kann jedoch Histidin in Abhängigkeit vom Iod-Substrat-Verhältnis selektiv in 4-Iod-^[6] oder 2,4-Diiodderivate überführen^[7]. Da Diiodderivate wie **3**^[8] einfach herstellbar sein sollten, wollten wir diese in C2-selektiven Pd⁰-katalysierten Reaktionen mit substituierten Alkinen oder anderen metallorganischen Reagentien einsetzen. Wir vermuteten, daß die Kupplung bevorzugt an der leichter zugänglichen, elektronenärmeren C2-Position des Imidazolrings erfolgt^[9].

Überraschend fungiert Phenylacetylen in Gegenwart von Pd⁰ als Reduktionsmittel und bildet durch einen selektiven H-I-Austausch (ca. 3/1) am C4-Atom das Monoiodid **4**, das sich durch Flashchromatographie sehr leicht isomerenrein erhalten ließ (Schema 2); zusätzlich entsteht 1,4-Diphenylbutadiin als Nebenprodukt. Führt man die gleiche Reaktion in Gegenwart von Phosphanliganden durch^[10], wird das Produkt der Heck-Kupplung **5** in 52% Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit [$> 95\%$ ee nach NMR-Analyse der Derivate mit (+)- und (-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylacetylchlorid] gebildet. Diese Schlüsselreaktion löst somit das zweifache Problem der Dehalogenierung am C4-Atom und der Bindungsbildung am C2-Atom in einem einzi-



Schema 2. Deiodierung und Kupplungsreaktion der Verbindung **3**. Reagentien und Bedingungen: a) 3 Äquiv. PhCCH, 0.05 Äquiv. [Pd(dba)₃], 0.07 Äquiv. CuI in NEt₃; 65°C; 5 h. b) 3 Äquiv. PhCCH, 0.1 Äquiv. [PdCl₂(PPh₃)₂], 0.05 Äquiv. CuI in NEt₃; 65°C; 12 h.

gen Arbeitsschritt. Obwohl der Reaktionsmechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist, scheint es sehr wahrscheinlich, daß die Nähe eines vergleichsweise aciden NH-Protons einen intramolekularen Protonentransfer zu einem durch oxidative Addition entstandenen Pd-C-Intermediat ermöglicht. In der Tat erwiesen sich entsprechende Dehalogenierungen von einfachen, 5-alkylsubstituierten Diiodimidazolen bei den gleichen Bedingungen als weitaus unsauberer und weniger selektiv.

Anschließend untersuchten wir als Erweiterung der beobachteten C2-Verknüpfung die Umsetzung mit Alkinen. Das aus **4** erhaltene, N-geschützte Monoiodhistidin **6** (Boc₂O, NEt₃ in CH₂Cl₂; 97%) erwies sich dabei als vielseitiges Substrat für Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen zu **7** (Tabelle 1).

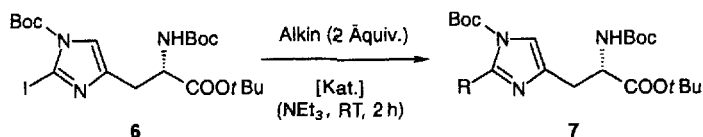


Tabelle 1. Pd-katalysierte Kupplung von Alkinen mit **6**.

Alkin	Katalysator	Äquiv.	Ausb. [%]	Prod.
Bu—C≡C—H	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/CuI	0.05/0.1	91	7a
Ph—C≡C—H	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/CuI	0.05/0.1	98	7b
<i>t</i> Bu—C≡C—H	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/CuI	0.05/0.1	96	7c
Me ₃ Si—C≡C—H	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/CuI	0.05/0.1	83	7d
HO—C≡C—H	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]/CuI	0.05/0.1	94	7e
Ph—C≡C—SnBu ₃	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	0.1	97 [a]	7b

[a] Bedingungen: THF, Rückfluß, 4 h.

Mit **6** als idealem Vorläufer „der rechten Hälfte“ der Zielstruktur richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf den Einbau der funktionalisierten, an C2-gebundenen Kohlenstoffkette. Dafür schien die Reaktion von Alkylzinkverbindungen mit Iodarenen geeignet, da sie ein hohes Maß an Funktionalität toleriert^[11]. Ein aus Homoserin herstellbarer 4-Iodbutansäureester war folglich als C₄-Baustein prädestiniert. Solche Ester lassen sich mit einem aktivierten Zn/Cu-Paar^[12] quantitativ metallieren, und die Zugabe der resultierenden Alkylzinkiodide in *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) zu einer Lösung von **6** in DMA unter Pd-Katalyse ergibt die

[*] Prof. Dr. D. A. Evans, Dr. T. Bach
Department of Chemistry, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert. Die NMR-Einrichtungen wurden durch das NIH-BRS Shared Instrument Grant Program 1-S10-RR04870 und NSF grant CHE88-14019 zur Verfügung gestellt. T. B. dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein NATO-Stipendium.

gewünschten Produkte **8** in – gemessen an der Komplexität der Verbindung – hervorragenden Ausbeuten (Tabelle 2).

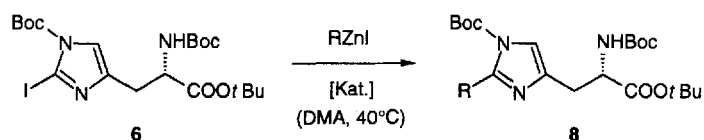
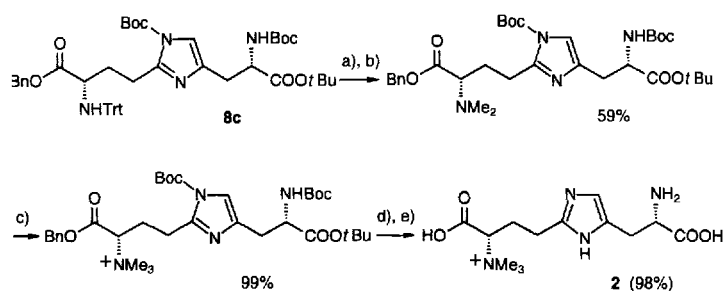


Tabelle 2. Pd-katalysierte Kupplung von funktionalisierten Alkylzinkiodiden mit **6**.

RZnI	Äquiv.	Katalysator	Äquiv.	Ausb. [%]	Prod.
	2	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	0.1	84	8a
	4	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	0.1	65	8b
	3	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	0.1	79	8c

Die benötigten Aminosäureester wurden schrittweise aus L-Homoserin nach Standardmethoden aufgebaut^[13]. Der Vergleich von **8c** mit seinem aus *rac*-Homoserin erhaltenen Diastereomer ergab, daß sich die Kupplung glatt und ohne Epimerisierung vollzieht. Die allgemeine Anwendbarkeit des Reaktionswegs zeigte die Totalsynthese von Diphthidin **2**^[14], dem wichtigsten Abbauprodukt von Diphthamid (Schema 3). Hierzu wurde die Tritylgruppe (Trt) in **8c** durch Titration mit 0.1 N HCl in 90proz. wäßrigem Trifluorethanol (TFE) selektiv entfernt, ohne die labilen Boc-Schutzgruppen abzuspalten^[15]. Reduktive Eliminierung, Quarternisierung und komplette Entschützung führten zu (*S,S*)-Diphthidin **2**. Andere Analoga und Diphthamid selbst sollten unter Einbeziehung bereits früher beschriebener Methoden ebenso einfach zugänglich sein^[2].



Schema 3. Der Abschluß der Totalsynthese von (*S,S*)-Diphthidin **2**. Reagentien und Bedingungen: a) 0.1 N HCl in TFE (aq, 90%), pH > 4; Raumtemperatur (RT). b) CH₂O, NaOAc in HOAc/H₂O/MeOH; NaCNBH₃; RT. c) 25 Äquiv. MeI in MeOH; RT; 2 d. d) H₂ (500 psi), Pd/C (100% w/w) in HOAc/H₂O/MeOH (1/1/3); RT; 14 h. e) 2 N HCl (aq); RT; 14 h.

Hiermit ist der bislang einzige Weg zur zuverlässigen und generell anwendbaren Carbofunktionalisierung der Imidazoleinheit am C2-Atom in L-Histidin erschlossen. Eine Erweiterung der Pd-katalysierten Umsetzungen auf verwandte, einfachere Imidazolderivate scheint leicht möglich.

Eingegangen am 16. April 1993 [Z 6011]

- [1] B. G. van Ness, J. B. Howard, J. W. Bodley, *J. Biol. Chem.* **1978**, 253, 8687–8690; *ibid.* **1980**, 255, 10170–10176; *ibid.* **1980**, 255, 10717–10720; J. W. Bodley, J.-Y. Chen, *ibid.* **1988**, 262, 11692–11696.
- [2] D. A. Evans, K. M. Lundy, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1495–1496.
- [3] Umfassende Übersicht über die Pd-katalysierte C-C-Bindungsbildung an Heterocyclen: V. N. Kalinin, *Russ. Chem. Rev.* **1991**, 60, 173–191.
- [4] a) Radikalische Substitution: H. Kimoto, S. Fujii, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1060–1064; b) Fluorierung: K. L. Kirk, W. Nagai, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8389–8392; c) Sulfenylierung: S. Ito, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3636–3638.
- [5] W. Nagai, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1971**, 38, 1971–1974.
- [6] M. Miyashita, Y. Seyama, K. Kaji, S. Yamashita, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 386–393.
- [7] K. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 205–208.
- [8] Hergestellt aus 2,4-Diodhistidin [6] in zwei Schritten: a) Boc₂O, KHCO₃ in H₂O/*t*BuOH, Raumtemperatur, 48 h (97%); b) (*t*BuO)₂CH(NMe₂) in Benzol, 80°C, 30 min (74%).
- [9] Vgl. aber: K. Edo, H. Yamanaka, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1978**, 9, 271–274.
- [10] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- [11] a) R. F. W. Jackson, N. Wishart, A. Wood, K. James, M. J. Wythes, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3397–3404, zit. Lit. b) Für verwandte Cupratreagentien vgl. R. F. W. Jackson, N. Wishart, M. J. Wythes, *Synlett* **1993**, 219–220.
- [12] Übersichten über Aktivierungsmethoden: a) E. Erdik, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2203–2212; b) A. Fürstner, *Synthesis* **1988**, 571–590.
- [13] a) J. E. Baldwin, M. North, A. Flynn, *Tetrahedron* **1988**, 44, 637–642; b) C. Coutsoygeorgopoulos, L. Zervas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1885–1888.
- [14] Diphthamid ist bislang noch nicht in reiner Form isoliert worden. Für Vergleichszwecke ist Diphthidin das ähnlichste Material.
- [15] B. Riniker, B. Kamber, P. Sieber, *Helv. Chim. Acta* **1961**, 58, 1086–1094.

Struktur und elektrochemisches Verhalten von paramagnetischem [Ir₁₄(CO)₂₇][–] mit trigonal-bipyramidaler Anordnung der Metallatome**

Von Roberto Della Pergola, Luigi Garlaschelli*, Mario Manassero, Norberto Masciocchi* und Piero Zanello*

Gut untersuchte und strukturell charakterisierte vielkernige Cluster sind immer noch selten, da experimentelle Schwierigkeiten die Entwicklung dieses Forschungsgebiets hemmen. Die meisten Cluster entstehen in schlecht reproduzierbaren Reaktionen in sehr geringen Ausbeuten und können nur durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert werden. Es sind jedoch auch vielkernige Cluster bekannt, die mit vielen physikochemischen Messungen untersucht wurden und ungewöhnliche Eigenschaften aufweisen, die genauer erforscht werden sollten^[1]. Zu diesen gehören [Ir₁₂(CO)₂₆]^{2–} und [Ir₁₂(CO)₂₄]^{2–}^[3], die durch Oxidation von [Ir₆(CO)₁₅]^{2–} mit [Cu(NCCH₃)₄]⁺ über das intermediäre Addukt [Ir₆(CO)₁₅{CuNCCH₃}][–] gebildet werden^[4]. Diese zwölfkernigen Cluster hatten bislang die höchste Zahl an Iridiumatomen im Clusterkern; uns gelang nun jedoch die Synthese des neuen Monoanions [Ir₁₄(CO)₂₇][–] 1[–] durch Oxidation von [Ir₆(CO)₁₅]^{2–} mit Ferrocenium-Ionen. Mit

[*] Prof. L. Garlaschelli, Dr. R. Della Pergola
Dipartimento di Chimica Inorganica e Metallorganica
via G. Venezian 21, I-20133 Milano (Italien)
Dr. N. Masciocchi, Prof. M. Manassero
Istituto di Chimica Strutturistica Inorganica
via G. Venezian 21, I-20133 Milano (Italien)
Prof. P. Zanello
Dipartimento di Chimica dell' Università
Pian dei Mantellini 44, I-53100 Siena (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Ministero dell' Università e della Ricerca Scientifica (MURST) und vom Consiglio Italiano delle Ricerche (CNR) gefördert. Prof. Franca Morazzoni danken wir für die Aufnahme der ESR-Spektren.