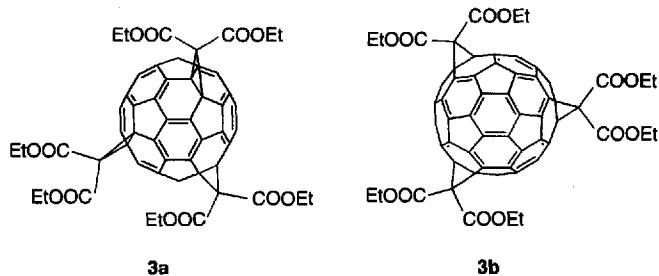


entspricht auch den berechneten Polaritäten (Tabelle 1). Die anderen Isomere sind entweder  $C_s$ -symmetrisch mit 32 NMR-Signalen für die Fulleren-C-Atome, davon vier mit halber Intensität, oder sie sind chiral mit  $C_2$ -Symmetrie und weisen 30 NMR-Signale für die Fulleren-C-Atome auf. Die roten bis kupferroten Isomere **2b–g** sind in Toluol oder  $\text{CHCl}_3$  sehr gut, das unpolare orangefarbene Isomer **2a** (*trans*-1) dagegen nur mäßig löslich. **2a** kann ausgehend von **1** nur durch einen Angriff an einer einzigen Doppelbindung gebildet werden. Für den Aufbau der anderen Isomere stehen jeweils vier Bindungen zur Verfügung. Dies spiegelt sich deutlich in der niedrigen Ausbeute, besonders im Vergleich zu der von **2b–e**, wider (siehe Tabelle 1). Vergleicht man die Eluierungsreihenfolge, die Ausbeuten und die Symmetrien der Regiosomere von **2** mit deren berechneten Stabilitäten und Dipolmomenten (Tabelle 1), kann die Unsicherheit der Zuordnung weiter eingeschränkt werden. Aus den Berechnungen geht ebenfalls hervor, daß die Bildung eines *cis*-1-Isomers signifikant benachteiligt ist. In der Tat konnte ein noch polareres achtes Regiosomer von **2** nicht mehr in der Reaktionsmischung gefunden werden.

Ausgehend von den isomerenreinen Verbindungen **2b–e** wurden jeweils durch eine weitere Cyclopropanierung die Trisaddukte **3** hergestellt. Mit präparativer HPLC ließen sich von jedem Rohprodukt mindestens drei Fraktionen von Trisaddukten **3** isolieren. Dabei ist besonders bemerkenswert, daß aus dem Bisaddukt **2e** mit den Methanobrücken in Position *e* unter den 14 theoretischen Möglichkeiten bevorzugt das leuchtend orangefarbene Trisaddukt **3a** und aus **2c** hauptsächlich das rote **3b** gebildet wird. Die Ausbeute beträgt jeweils etwa 40 %. Beide Regiosomere sind chiral, wobei **3a**  $C_3$ -Symmetrie und **3b**  $D_3$ -Symmetrie aufweisen, was eindeutig aus den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (Tabelle 2) abgeleitet werden kann. Bei **3a** befinden sich alle Methanobrücken in *e*-Position zueinander (*e,e,e*) und bei **3b** in *trans*-3-Positionen (*trans*-3, *trans*-3, *trans*-3). In **3b** liegen die Methanobrücken auf einem Gürtel um



den Äquator, der um die dreizählige Achse des  $\text{C}_{60}$ -Gerüsts verläuft. Dabei weisen die entsprechenden 6-6-Bindungen, je nach Enantiomer, entweder nach oben oder nach unten. Mit der spektroskopischen Charakterisierung von **3b** kann auch eindeutig die Struktur von **2e** als *trans*-3-Isomer zugeordnet werden (siehe Tabelle 1). Die auffallend bevorzugte Bildung von **3a** und **3b** (Additionen in *trans*-3- und *e*-Positionen) ist mit den vergleichsweise hohen Ausbeuten von **2c** und **2e** korrelierbar (siehe Tabelle 1). Auch bei der Cyclopropanierung von **2b** und **2d** sind die Hauptreaktionen *trans*-3- und *e*-Additionen.

Der regioselektive Aufbau von Tetra- bis Hexaddukten mit hoher Symmetrie ausgehend von **2a** und **2e** durch *e*-Additionen ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Eingegangen am 1. Oktober 1993 [Z 6384]

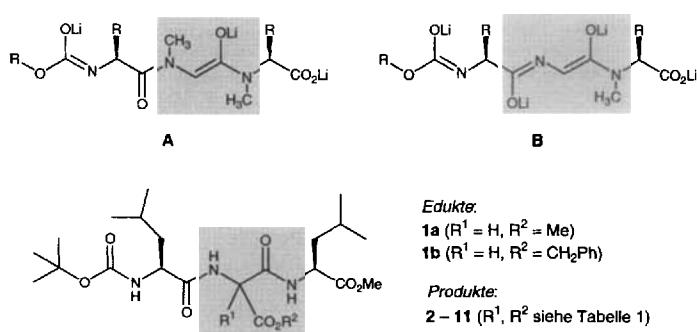
[1] Übersichten: a) R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature* **1993**, 363, 685; b) A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1138, zit. Lit.

- [2] J. M. Hawkins, A. Meyer, T. A. Lewis, U. Bunz, R. Nunlist, G. E. Ball, T. W. Ebbesen, K. Tanigaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7954.
- [3] a) S. H. Friedman, D. L. DeCamp, R. P. Sijbesma, G. Srđanov, F. Wudl, G. L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6506; b) R. Sijbesma, G. Srđanov, F. Wudl, J. A. Castoro, C. Wilkins, S. H. Friedman, D. L. DeCamp, G. L. Kenyon, *ibid.* **1993**, 115, 6510.
- [4] A. Hirsch, *Adv. Mater.* **1993**, 5, 859.
- [5] C. Bingel, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1957.
- [6] Die Benennung der einzelnen Derivate kann nach der von Chemical Abstracts vorgeschlagenen Nomenklatur, gemäß der spiralartigen Durchnummerierung aller C-Atome ausgehend von einem Fünfring, erfolgen. Damit liegt jedoch noch keine anschauliche Beschreibung der räumlichen Beziehungen vor wie *ortho*, *meta* und *para* in der Benzolchemie, die für die Diskussion der Regiochemie von Fullerenderivaten notwendig wäre.
- [7] **2a–g** zeigen jeweils im FD-Massenspektrum den  $M^+$ -Peak bei  $m/z = 1036$  als einzigen Peak im Spektrum. Die UV/VIS-Spektren ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ähneln denen von **1** [5], wobei jeweils signifikante Unterschiede im Bereich von 400 bis 600 nm auftreten. Die FT-IR-Spektren (KBr) zeigen neben den Esterschwingungen typische  $\text{C}_{60}$ -Banden bei 1427 und 580–514  $\text{cm}^{-1}$ .
- [8] In **2e** liegen zwei  $\text{sp}^3\text{-C}_{60}\text{-C-Atome}$  auf der SpiegelEbene. Es erscheinen hier daher drei Signale für  $\text{sp}^3\text{-C}_{60}\text{-C-Atome}$ , zwei Signale für die C-Atome der Methylenbrücken und jeweils drei Signale für die Estergruppen.

## Herstellung und C-Alkylierungen von Peptiden mit Aminomalonsäure-Bausteinen\*\*

Hans G. Bossler, Pius Waldmeier und Dieter Seebach \*

In früheren Arbeiten haben wir gezeigt, daß sich Oligopeptide, die mehr als zehn Aminosäuren enthalten können, über polyliithierte Derivate an Sarkosin- oder Glycin-Bausteinchen alkylieren lassen<sup>[1, 2]</sup>. Diese Methode eignet sich zur Herstellung von Reihen analoger Peptide mit verschiedenen Seitenketten aus einem einzigen Vorläufer, ist aber nur anwendbar, wenn der Peptidenolat-Einheit in Richtung C-Ende eine N-methyierte Aminosäure benachbart ist. Das Verfahren beruht auf dem Prinzip, daß zunächst alle relativ sauren HX-Protonen entfernt werden und schließlich eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe unter Enolatbildung deprotoniert wird (siehe die  $\text{Li}_3$ <sup>[1]</sup> und  $\text{Li}_4$ -Derivate<sup>[2]</sup> **A** bzw. **B** in Schema 1). Um auch nicht N-alkylierte Oligopeptide durch Alkylierung zu modifizieren, haben wir jetzt dieses Prinzip umgedreht und die zu substituierende Position zur acidesten Stelle im Molekül gemacht<sup>[3]</sup>.

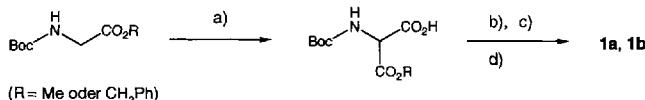


Schema 1. Polyliithierte Peptiddervative **A** und **B** (Geometrie an  $\text{C}=\text{C}$  und  $\text{C}=\text{N}$  willkürlich gezeichnet) mit Enolat-Teil sowie C-alkoxycarbonylierte Tripeptide **1–11**.

[\*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. H. G. Bossler, Dipl.-Chem. P. Waldmeier  
Laboratorium für Organische Chemie der  
Eidgenössischen Technischen Hochschule  
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/262-0529

[\*\*] Teile der Doktorarbeit (Dissertation Nr. 10254) von H. G. Bossler und der Diplomarbeit von P. Waldmeier, beide ETH Zürich, 1993.

Als erste Peptide wählten wir die Aminomalonester-haltigen Tripeptide **1a** und **1b** mit Boc-Schutz am N- und Methylestergruppe am C-Ende, in denen das mit R<sup>1</sup> bezeichnete Wasserstoffatom mit Alkoholat als Base entfernt werden kann. Die Synthese des Methyl- und Benzylesters **1a** bzw. **1b** gestaltete sich denkbar einfach: Die Boc-geschützten Glycinester wurden doppelt deprotoniert und mit CO<sub>2</sub> zu den Aminomalonsäuremonoestern<sup>[4]</sup> umgesetzt; diese wurden an der Säure- und an der Aminogruppe nach Standardmethoden mit Leucin gekuppelt (siehe die Angaben in Schema 2). Soweit uns bekannt ist, gibt es bisher nur ein Diketopiperazin<sup>[5a]</sup>, ein Tripeptid<sup>[5b]</sup> und Peptidisoster<sup>[5c]</sup>, welche einen oder zwei Aminomalonsäure-Bausteine enthalten.



Schema 2. Herstellung der Tripeptidderivate **1**. a) Je 2 Äquiv. LDA und TMEDA, THF, -75 °C, dann CO<sub>2</sub> eingeleitet; Aufarbeitung mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; Ausbeute quantitativ. b) Leucinmethylester HOTs, DCC, HOBr, NMM, THF, 0 °C bis 20 °C; Ausbeute 50–70%, 10 g-Ansätze. c) HCl-gesättigter Et<sub>2</sub>O, ca. 95% Ausbeute. d) Boc-Leu-OH, Bedingungen wie bei b) angegeben, Ausbeute an **1a** 66%, an **1b** 83%; beide Verbindungen sind Pulver und fallen als 1:1-Epimerengemische an (mittlere Aminosäure).

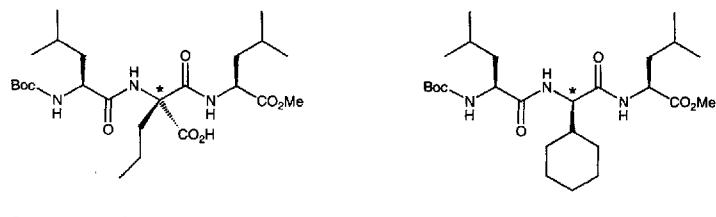
Für die Reaktion der neuen Boc-Tripeptidiester **1** mit Elektrophilen wählten wir MeONa oder tBuOK als Basen, und zwar stöchiometrisch (1.3 Äquiv.) in Tetrahydrofuran bei Alkylierungen mit Halogeniden, aber katalytisch (0.3 Äquiv.) in Methanol bei Michael-Additionen an Acrylsäurederivate und an Nitrostyrol. Die Ausbeuten an den als ca. 1:1-Diastereoisomeren gemischten Produkten **2–11** sind durchweg gut bis sehr gut (siehe Tabelle 1). Die Verseifung und Decarboxylierung

Tabelle 1. Produkte **2–7** und **8–11** aus der Umsetzung von **1a** bzw. **1b** mit Alkylhochgeniden und mit Michael-Acceptoren. Lösungsmittel THF (für **2–4** und **8–11**) oder Methanol (für **5–7**), Base (Mengenverhältnis siehe Text) MeONa (für **3–7**) oder tBuOK (für **2** und **8–11**), Temperatur 0 °C, Reaktionszeit 10 min – 4 h. Ausbeute an **2** mit MeONa nur 74%. Die Ausbeuten beziehen sich auf Flash-chromatographierte Proben. Die Epimere wurden nicht getrennt. Die Struktur von **2–11** geht eindeutig aus <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR- sowie FAB-Massenspektren hervor.

Edukt	Elektrophil	Produkt		
Nr.	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%]
<b>1a</b>	Iodmethan	<b>2</b>	Me	91
<b>1a</b>	Allylbromid	<b>3</b>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	58
<b>1a</b>	Benzylbromid	<b>4</b>	CH <sub>2</sub> Ph	87
<b>1a</b>	Methylacrylat	<b>5</b>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me	93
<b>1a</b>	Acrylnitril	<b>6</b>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	80
<b>1a</b>	β-Nitrostyrol	<b>7</b>	CH(Ph)CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	67
<b>1b</b>	Iodmethan	<b>8</b>	Me	88
<b>1b</b>	Allylbromid	<b>9</b>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	72
<b>1b</b>	Cyclohex-2-enylbromid	<b>10</b>	2-Cyclohexen-1-yl	73
<b>1b</b>	Benzylbromid	<b>11</b>	CH <sub>2</sub> Ph	75

gelang uns mit dem Dimethylester **2** zunächst nicht, dafür ließen sich die Benzylmethylester **8–11** hydrogenolytisch glatt spalten (H<sub>2</sub>/Pd-C/MeOH), wobei je nach Reaktionszeit die Säuren oder direkt die decarboxylierten Verbindungen isoliert wurden, im Falle des Allyl- **9** und des Cyclohexenyl- **10** unter gleich-

zeitiger Hydrierung der Doppelbindung (siehe die Beispiele in Schema 3). Sowohl die Säuren wie **12** (aus **9**) als auch die decarboxylierten Produkte wie **13** (aus **10**) wurden chromatographisch in die Diastereoisomere getrennt.



Boc-Leu-(2-HO<sub>2</sub>C)Nva-Leu-OMe (12 + epi \*-12)      Boc-Leu-(2-Cyclohexyl)Gly-Leu-OMe (13 + epi \*-13)

Schema 3. Zwei Produkte **12** und **13** der weiteren Umsetzung der Malonateinheit von **9** und **10**. Die allylischen Substituenten in **9** und **10** werden unter den Debenzylierungsbedingungen (H<sub>2</sub>/Pd-C/MeOH) hydriert. Aus **9** und **11** haben wir Carbonsäuren (Ausb. 74% bzw. 89%), aus **8** und **10** Boc-Tripeptidmethylene erhalten (quantitativ). Die Diastereoisomerenpaare auf der Stufe der Carbonsäuren und der Decarboxylierungsprodukte wurden chromatographisch getrennt (Dickschicht, SiO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O-ges. EtOAc oder – bei den Produkten aus **11** – EtOAc/MeOH 9:1). Die Tripeptidderivate aus der Debenzylierung wurden wie üblich in die Aminosäuren gespalten (HCl/H<sub>2</sub>O) und nach der Methode von Bayer<sup>[6]</sup> derivatisiert (a) iPrOH/HCl, b) (C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>CO)<sub>2</sub>O] und gaschromatographisch auf Chirasil-Val analysiert, wodurch die racemischen Aminosäuren H-Ala-OH, H-Phe-OH, H-Nva-OH und Cyclohexylglycin sowie nicht racemisiertes H-Leu-OH identifiziert wurden.

Über die Diastereoselektivität der einzelnen Schritte (Enolatbildung, Alkylierung und Decarboxylierung) kann nichts ausgesagt werden, weil alle Reaktionen bisher nur mit 1:1-Diastereoisomeren-Gemischen durchgeführt wurden (beide – trennbare – Epimere zu erhalten, kann in der Pharmaforschung ein Vorteil sein!). Es erscheint uns sicher, daß diese Art der Modifikation<sup>[7]</sup> vor allem für größere Oligopeptide besser geeignet ist als der Weg über polylithiierte Peptide; entsprechende Versuche sind zur Zeit im Gang. Die vorgestellte Methode dürfte zur Herstellung von Peptidserien aus einem einzigen Vorläufer von Interesse sein – Stichwort „Peptidbibliotheken“<sup>[8]</sup>.

Eingegangen am 26. Juli 1993 [Z 6235]

- [1] Übersicht: D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 59; neueste Arbeiten: S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 563; D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *ibid.* **1993**, 76, 1564.
- [2] H. G. Bossler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, im Druck.
- [3] Ein anderer Weg zu diesem Ziel führt über Poly-Li-Derivate vom Typ **B** mit N-CH<sub>2</sub>Ph statt N-Me[2].
- [4] Ein andere Herstellungsmethode für diese Halbester ist bereits beschrieben: U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, R. Meyer, *Synthesis* **1992**, 1248.
- [5] a) H. E. Zaugg, M. Freifelder, H. J. Glenn, B. W. Horrom, G. R. Stone, M. R. Vernsten, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2626; b) P. Wheelan, W. M. Kirsch, T. H. Koch, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1364; c) J. T. Repine, R. J. Himmelsbach, J. C. Hodges, J. S. Kaltenbronn, I. Sircar, R. W. Skeean, S. T. Brennan, T. R. Hurley, E. Lunney, C. C. Humblet, R. E. Weishaar, S. Rapundalo, M. J. Ryan, D. G. Taylor, Jr., S. C. Olson, B. M. Michniewicz, B. E. Kornberg, D. T. Belmont, M. D. Taylor, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1935.
- [6] S. Abdalla, E. Bayer, *Chromatographia* **1987**, 23, 83.
- [7] Nur mit dem unter [5a] zitierten Diketopiperazin aus Glycin und Aminomalonsäurehalbester wurden unseres Wissens bisher derartige Alkylierungen durchgeführt. Andererseits wird *rac*-Tryptophan klassisch durch Alkylierung von Acetamidomalonester mit Gramin hergestellt, siehe J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of Amino Acids*, Wiley, New York, **1961**, S. 2330, zit. Lit.
- [8] Neuere Übersicht über Peptidbibliotheken: G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383.