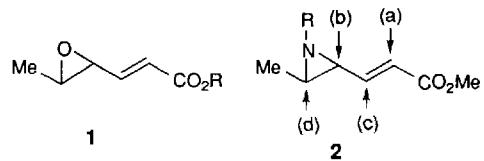


**Ein neuer Weg zu diastereomererenreinen  
(E)-Alken-Dipeptidisosteren ausgehend von  
 $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten durch Umsetzung  
mit Organokupfer-Reagentien\*\***

Toshiro Ibuka\*, Kazuo Nakai, Hiromu Habashita,  
Yuka Hotta, Nobutaka Fujii, Norio Mimura,  
Yoshihisa Miwa, Tooru Taga und  
Yoshinori Yamamoto

Professor Reinhard W. Hoffmann  
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die wachsende Bedeutung von Peptidmimetika<sup>[1]</sup> für die präparative und die medizinische Chemie hat es erforderlich gemacht, effiziente Synthesewege zu (E)-Alken-Dipeptidisostenen zu entwickeln<sup>[2]</sup>. Unser Interesse galt der präparativ nützlichen Ringöffnungsreaktion von N-aktivierten Aziridinen im Hinblick auf Peptidisostere mit stereochemisch eindeutig definierter Struktur. Während die Ringöffnung von  $\gamma,\delta$ -Epoxy- $\alpha,\beta$ -enoaten 1 mit Organometall-Reagentien in der stereokontrollierten Synthese acyclischer Systeme vielfach eingesetzt wurde<sup>[3]</sup>, war zu Beginn unserer Untersuchungen nichts über die Regio- und Stereochemie organokupfervermittelter Reaktionen von  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten wie 2 bekannt. Erst kürzlich erschien ein Bericht zur palladiumkatalysierten selektiven Hydrogenolyse von  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten mit Ameisensäure<sup>[4]</sup>.



Es gibt prinzipiell vier reaktive Positionen für den nucleophilen Angriff an 2 (in der Formel mit (a)–(d) bezeichnet). Es ist daher nicht leicht vorherzusagen, an welcher der vier Positionen die Hauptreaktion von 2 mit Organokupfer-Reagentien stattfindet. Die  $S_N2'$ -Reaktion von  $\delta$ -tert-Butoxycarbonylamino- $\gamma$ -mesyloxy- $\alpha,\beta$ -enoaten mit Organokupfer-Reagentien bietet einen geeigneten Zugang zu (E)-Alken-Dipeptidisostenen, auch wenn ihre Anwendbarkeit durch die relativ geringe Stabilität der  $\gamma$ -Mesyloxy- $\alpha,\beta$ -enoate in einigen Fällen begrenzt ist<sup>[5]</sup>. Aus experimenteller Sicht sind die  $\beta$ -(N-Tosylaziridinyl)- $\alpha,\beta$ -enoate 2, R = Ts, von Vorteil, da sie stabiler und durch Umkristallisieren leicht zu reinigen sind. Die hier vorgestellte Untersuchung hatte zwei Ziele: 1) Es sollten Reaktionsbedingungen ermittelt werden, unter denen (E)-Alken-Dipeptidisostere aus einfach zugänglichen  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten in hohen chemischen Ausbeuten hergestellt werden können. 2) Die stereochemische Beziehung zwischen Substrat- und Produktkonfiguration sollte untersucht werden.

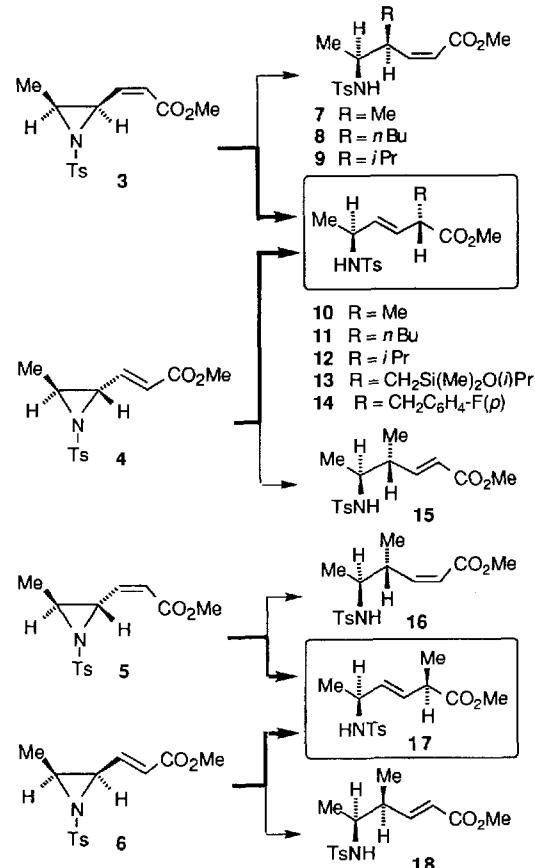
[\*] Prof. Dr. T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, Prof. Dr. N. Fujii  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University  
Sakyo-Ku, Kyoto 606 (Japan)  
Telefax: Int. +75/753-4570

N. Mimura, Dr. Y. Miwa, Prof. Dr. T. Taga  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University  
Kyoto 606 (Japan)

Prof. Dr. Y. Yamamoto  
Department of Chemistry, Tohoku University  
Sendai 980 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur und von der CIBA-GEIGY-Stiftung (Japan) gefördert.

Wir berichten nun über eine neue Synthese von (E)-Alken-Dipeptidisostenen über eine *anti-S<sub>N</sub>2'*-Reaktion von diastereomererenreinen  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten mit Organokupfer-Reagentien, die in größerem Maßstab durchgeführt werden kann (Schema 1). Die erforderlichen vier stereoisomeren Ausgangs-



Schema 1. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

verbindungen 3–6 wurden dazu in guten Ausbeuten diastereomererenrein nach der üblichen Methode aus L-Threonin oder D-Allothreonin hergestellt<sup>[6]</sup>. Um die Anwendbarkeit einer organokupfervermittelten allylischen Substitution bei der Synthese von (E)-Alken-Dipeptidisostenen zu prüfen, untersuchten wir die Reaktion von 3 mit einer Reihe von Organokupfer-Reagentien (siehe Tabelle 1). Die Wahl des Organometall-Reagens ist dabei der Schlüssel zum Erfolg. 3 reagierte glatt sowohl mit Me<sub>3</sub>ZnLi in Gegenwart von 30 Mol-% CuCN als auch mit MeCu(CN)Li in hohen Ausbeuten zum gewünschten N-geschützten Isoster 10; daneben entstand in geringen Anteilen 7 (Nr. 1 und 4 in Tabelle 1)<sup>[7]</sup>. Ein ähnliches Ergebnis wurde bei der Reaktion von 3 mit Me<sub>2</sub>Zn in Gegenwart von 20 Mol-% CuCN (Nr. 3 in Tabelle 1) erhalten. Mit dieser Strategie lässt sich eine Reihe von Substituenten, z.B. *n*Bu, *i*Pr, *i*PrOSi(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, allein durch den Wechsel des Reagens in die  $\alpha$ -Position der Estergruppe einführen (Nr. 5–8 in Tabelle 1). Analog wurden die isomeren Enoate 4–6 entweder mit Me<sub>2</sub>Zn in Gegenwart von 20 Mol-% CuCN oder mit MeCu(CN)Li zu den erwarteten (E)-Alken-Dipeptidisostenen als Hauptprodukten in hohen Ausbeuten und hohen optischen Reinheiten umgesetzt (Diastereoselektivität > 99:1, Nr. 9–14 in Tabelle 1).

Die gewünschte (E)-Konfiguration der Doppelbindung der Isostere 10–14 und 17 wurde jeweils durch die Kopplungskon-

Tabelle 1. Reaktion der  $\beta$ -(*N*-Tosylaziridinyl)- $\alpha,\beta$ -enoate 3–6 mit Organometall-Reagentien [a].

Nr.	Verbindungsgruppe	Reagens [b]	Produkte (Ausbeute [%]) [c]
			$S_N2'$ -Produkt      anti- $S_N2'$ -Produkt
1	3	Me <sub>3</sub> ZnLi; 30 Mol-% CuCN	7 (4)      10 (90)
2	3	Me <sub>3</sub> ZnLi; 3 Mol-% CuCN	7 (3)      10 (81)
3	3	Me <sub>2</sub> Zn; 20 Mol-% CuCN	7 (4)      10 (94)
4	3	MeCu(CN)Li	7 (6)      10 (93)
5	3	nBu <sub>3</sub> ZnLi; 30 Mol-% CuCN	8 (1)      11 (97)
6	3	iPrCu(CN)MgCl·2LiCl	9 (2)      12 (98)
7	3	iPrOSi(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cu(CN)MgCl·2LiCl	—[d]      13 (75)
8	3	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cu(CN)MgCl·2LiCl	—[d]      14 (98)
9	4	Me <sub>2</sub> Zn; 20 Mol-% CuCN	15 (3)      10 (92)
10	4	MeCu(CN)Li	15 (3)      10 (92)
11	5	Me <sub>2</sub> Zn; 20 Mol-% CuCN	16 (5)      17 (95)
12	5	MeCu(CN)Li	16 (4)      17 (82)
13	6	Me <sub>2</sub> Zn; 20 Mol-% CuCN	18 (2)      17 (88)
14	6	MeCu(CN)Li	18 (3)      17 (92)

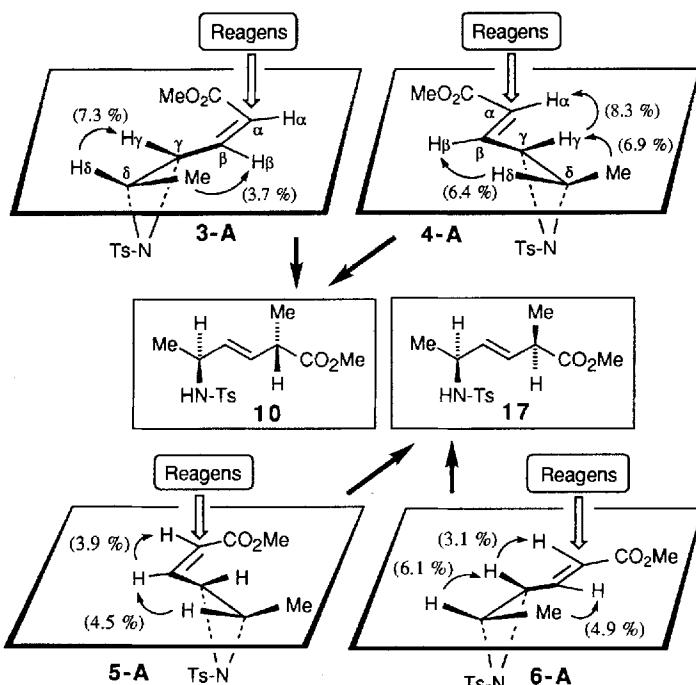
[a] Reaktionsbedingungen: –78 °C, 30 min (Ausnahme Nr. 7: 0 °C, 30 min), 3–4 Mol-äquiv. der Reagentien, THF/Et<sub>2</sub>O (ca. 5/1, Nr. 1–5 und 9–14) oder THF (Nr. 6–8).

[b] Me<sub>3</sub>ZnLi und Me<sub>2</sub>Zn wurden als LiBr-Komplex aus ZnCl<sub>2</sub> bzw. MeLi in Et<sub>2</sub>O hergestellt. MeCu(CN)Li wurde als LiBr-Komplex durch Umsetzung von CuCN mit MeLi in Et<sub>2</sub>O erhalten. [c] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig spektroskopisch charakterisiert, ihre Summenformeln wurden durch hochauflösende Massenspektrometrie und/oder Elementaranalyse bestimmt. Die Diastereomererreinheiten (> 99%) aller isolierten Verbindungen wurden durch HPLC bestimmt. [d] Konnte nicht isoliert werden.

Wie erwähnt ergaben die Enoate 3 und 4 sowie 5 und 6 mit Organozink-Reagentien in Gegenwart von CuCN oder mit Low-Order-Organocupraten die Dipeptidisoster 10–14 bzw. 17 als Hauptprodukte. Es bleibt die Frage, warum sowohl das (*E*)- als auch das (*Z*)- $\alpha,\beta$ -Enoat zum (*E*)-Alken-Isoster reagiert, weshalb also die Enoate 3 und 4 die Isostere 10–14 und die isomeren Enoate 5 und 6 das Isoster 17 ergeben. In der Vorzugskonformation vieler Olefine mit Propeneinheit steht ein Wasserstoffatom am sp<sup>3</sup>-Kohlenstoffatom der Propeneinheit ekliptisch zur Doppelbindung<sup>[19]</sup>. In dieser Konformation ist die 1,3-Allylspannung minimiert<sup>[10]</sup>. Hoffmann hat kürzlich in Übersichten die 1,3-Allylspannung als Steuerungsfaktor in hoch stereoselektiven Reaktionen von Alkenen und Heteroalkenen diskutiert<sup>[11]</sup>. Die Vorzugskonformationen der vier stereoisomeren Verbindungen 3–6 wurde durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bei verschiedenen Temperaturen<sup>[12]</sup> in [D<sub>8</sub>]THF ermittelt (alle Reaktionen wurden in Lösungsmittelgemischen mit THF durchgeführt). Zusätzlich wurde eine Röntgenstrukturanalyse des (*Z*)-Enoats 3 und des (*E*)-Enoats 4 angefertigt<sup>[13]</sup>.

Das <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum und selektive Entkopplungsexperimente an 3–6 deuten darauf hin, daß die Vorzugskonformationen 3-A, 4-A, 5-A bzw. 6-A sind (Schema 2). Dieses Ergebnis ist in Einklang mit den Erkenntnissen bei verwandten Systemen wie Vinylcyclopropan<sup>[14]</sup> und Vinyloxiranen<sup>[15]</sup>. Die Röntgenstrukturanalysen von 3 und 4 ergaben, daß die Konformation im Kristall jener in Lösung weitgehend entspricht (Abb. 1). Or-

stante (ca. 15.5 Hz) zwischen den beiden Olefinprotonen belegt. Die absolute Konfiguration des alkylierten  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms der Isostere 10–14 und 17 wurde durch Circular dichroismus (CD)-Messungen bestimmt<sup>[8]</sup>. Die Struktur und die Stereochemie der S<sub>N</sub>2'-Nebenprodukte 7, 15, 16 und 18 wurden durch den Vergleich der spektroskopischen Daten (<sup>1</sup>H-NMR, IR) und der HPLC-Retentionszeiten mit denen von authentischen Proben, die auf eindeutigen, unabhängigen Synthesewegen erhalten wurden<sup>[16]</sup>, abgesichert.



Schema 2. Bovorzogene Konformationen 3-A, 4-A, 5-A und 6-A der Verbindungen 3–6 in Lösung ([D<sub>8</sub>]THF, 600 MHz, 300 K). Die NOE-Werte sind in Klammern angegeben.

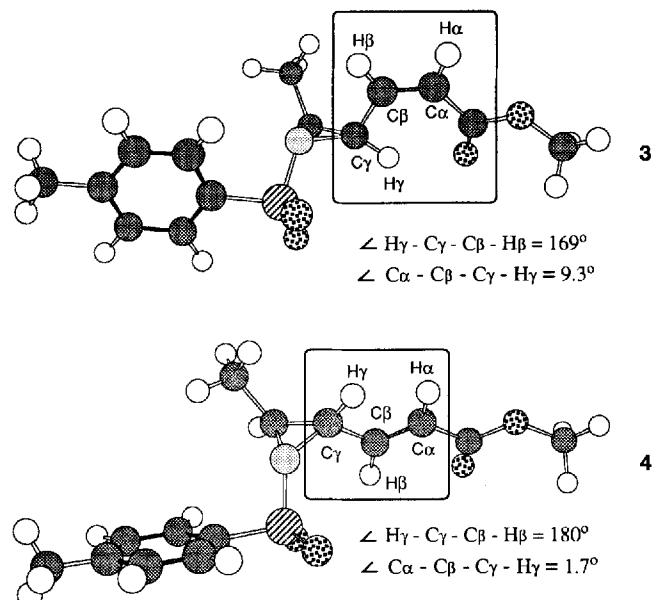


Abbildung 1. Strukturen von 3 und 4 im Kristall mit Angabe der wesentlichen Winkel für die Konformation der Propeneinheit.

ganokupfer-Reagentien werden also die  $\alpha$ -Position der hauptsächlich vorliegenden Konforme 3-A–6-A anti zur zu lösenden C<sub>y</sub>-N-Bindung angreifen, so daß die anti-S<sub>N</sub>2'-Produkte 10–14 bzw. 17 als Hauptprodukte gebildet werden.

Zusammenfassend betrachtet wird mit der hier beschriebenen Reaktion von N-sulfonylierten  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoaten mit Organometall-Reagentien (Schema 1 und Tabelle 1) ein einfacher und effizienter Zugang zu diastereomerreinen (*E*)-Alken-Dipeptidisostenen eröffnet, die möglicherweise von biologischer Bedeutung sind. Die absolute Konfiguration der alkylierten  $\alpha$ -Position und die (*E*)-Konfiguration der S<sub>N</sub>2'-Produkte

spiegeln vollständig die Vorzugskonformation der Ausgangsverbindungen **3–6** wider.

### Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur Synthese von (*E*)-Alken-Dipeptidosteren am Beispiel von **14** (Nr. 8 in Tabelle 1). Zu einer gerührten Lösung von CuCN (358 mg, 4 mmol) und LiCl (339 mg, 8 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurden 5.33 mL (4 mmol) einer Lösung von *p*-Fluorbenzylmagnesiumchlorid in THF (0.75 M) gespritzt. Die Mischung ließ man langsam auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmen und rührte 10 min. Dann wurde eine Lösung von **3** (295 mg, 1 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) tropfenweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hinzugegeben und weitere 30 min gerührt. Danach wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 4 mL einer Mischung von gesättigter NH<sub>2</sub>Cl-Lösung und 28 proz. NH<sub>4</sub>OH-Lösung (1/1) hydrolysiert. Es wurde mit Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4/1) ausgeschüttet, die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Einengen im Vakuum und flashchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc 3/1) ergaben 397 mg (98%) **14** als farbloses Öl. Diese Verbindung wurde spektroskopisch vollständig charakterisiert (IR (CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>), CD (Isooctan) und MS). Die Diastereomerenreinheit (> 99%) wurde durch HPLC an einer chiralen Säule (Chiralcel OD) bestimmt.

Eingegangen am 25. Oktober,  
veränderte Fassung am 13. Dezember 1993 [Z 6444]

- nyl-*p*-allothreoninmethylester (Schmp. 100 °C (*n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O 1/10),  $[\alpha]_D^{20} = -20.7$  ( $c = 0.987$  in CHCl<sub>3</sub>)) und (3*S*)-Methyl-*N*-*p*-toluolsulfonylaziridin-(2*R*)-carbonsäuremethylester (farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = 15.6$  ( $c = 1.2$  in CHCl<sub>3</sub>), > 99% de (HPLC, Chiralcel OD)) aus *p*-Allothreonin in ähnlichen Ausbeuten hergestellt. **3**: Schmp. 75–77 °C (*n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/4/1),  $[\alpha]_D^{20} = 10.1$  ( $c = 0.915$  in CHCl<sub>3</sub>), > 99% de (HPLC, Chiralcel OD); **4**: Schmp. 84 °C (Et<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{20} = 28.4$  ( $c = 1.07$  in CHCl<sub>3</sub>), > 99% de (HPLC, Chiralcel OD); **5**: Schmp. 51 °C (*n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O 1/2),  $[\alpha]_D^{20} = -181$  ( $c = 1.13$  in CHCl<sub>3</sub>), > 99% de (HPLC, Chiralcel OD); **6**: Schmp. 92–93 °C (*n*-Hexan/Et<sub>2</sub>O 2/1),  $[\alpha]_D^{20} = -89$  ( $c = 0.725$  in CHCl<sub>3</sub>), > 99% de (HPLC, Chiralcel OD).
- [7] Übersichten zur Verwendung von Organozink-Reagentien in Gegenwart von CuCN: B. H. Lipshutz, S. Sengupta in *Organic Reactions*, Vol. 41 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, 1992, S. 135; P. Kochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117, zit. Lit.; neuere Veröffentlichungen: E. Nakamura, K. Sekiya, M. Arai, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3091; L. Zhu, R. M. Wchmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445; Y. Yamamoto, M. Tanaka, T. Ibuka, *ibid.* **1992**, 57, 1024.
- [8] T. Ibuka, H. Habashita, S. Funakoshi, N. Fujii, K. Baba, M. Kozawa, Y. Oguchi, T. Ueyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, 1, 389; T. Ibuka, T. Taga, H. Habashita, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii, Y. Chounan, H. Nemoto, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1207, zit. Lit.
- [9] E. L. Eliel, N. L. Allinger *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 187; E. Testa in *Principle of Organic Stereochemistry* (Hrsg.: P. G. Gassman), Marcel Dekker, New York, **1979**, S. 95.
- [10] N. C. Gonnella, K. Nakanishi, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3775; Z. Smith, N. Carballo, E. B. Wilson, K.-M. Marstokk, H. Möllendal, *ibid.* **1985**, 107, 1951.
- [11] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841; *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1124; siehe auch J. L. Brocker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5006.
- [12] B. W. Gung, M. A. Wolf, K. Ohm, A. J. Peat, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1417; B. W. Gung, M. A. Wolf, Z. Zhu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3350.
- [13] Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, daß **4** im Kristall in Form zweier Konformere vorliegt. Interessanterweise betragen die Diederwinkel ( $\text{H}_\beta-\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma-\text{H}_\gamma$ ) beider Konformere 180°. Die beiden Konformere von **4** im Kristall unterscheiden sich nur geringfügig in der Orientierung der *N*-*p*-Toluolsulfonylgruppe. Daher ist in Abbildung 2 nur ein Konformer gezeigt. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [14] Zu Rotationsisomeren bei Vinylcyclopropan siehe G. R. De Mare, J. S. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5033; A. de Meijere, W. Lütke, *Tetrahedron* **1969**, 25, 2047.
- [15] J. A. Marshall, J. D. Trometer, B. E. Blough, T. D. Crute, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4274.
- [16] T. Ibuka et al., unveröffentlicht.

### Umlagerung und selektive Transmetallierung von Bis(pyridyl)methylolithium \*\*

Heinz Gornitzka und Dietmar Stalke\*

Kürzlich untersuchten wir die Struktur von Bis([12]Krone-4)-lithiumbis[*N*,*N'*-bis(trimethylsilyl)phenylsulphinamidino]-lithiat im Kristall<sup>[11]</sup>. Für die beiden unterschiedlichen Lithiumatome in  $[\text{Li}([\text{12}]\text{Krone-4})_2]^+[\text{Li}(\{\text{N}(\text{SiMe}_3)\}_2\text{SPh})_2]^-$  und das Lithiumatom des Umlagerungsprodukts [ $\text{PhS}\{\text{(Me}_3\text{Si)}\text{N}\}_2\text{Li}-[\text{12}]\text{Krone-4}$ ] konnten erstmals drei aufgelöste Signale mit <sup>7</sup>Li-Quadrupol-Nutation-MAS-NMR-Spektroskopie (MAS = magic angle spinning) erhalten werden.

Um die Art der Umlagerung im Detail aufzuklären, synthetisierten wir Bis(2,2'-pyridyl)methylbis(tetrahydrofuran)lithium **1** und die korrespondierende Lithiumlithiat-Verbindung **2**. Anders

[\*] Priv.-Doz. Dr. D. Stalke, Dipl.-Chem. H. Gornitzka  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Tammannstraße 4, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-2582

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn W. Zolke für das Aufnehmen der <sup>7</sup>Li-CP/MAS-NMR-Spektren.