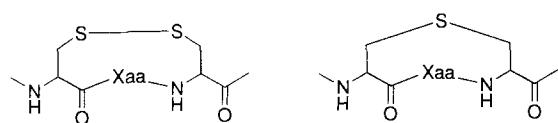


β,β -Dimethylcyclanthionine, neue Dipeptidmimetica mit geringer konformativer Freiheit: Synthese, Röntgenstruktur- und Konformationsanalyse**

Hui Shao, Chang-Woo Lee, Qin Zhu, Peter Gantzel und Murray Goodman*

Professor Ivar Ugi zum 65. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren wurden große Anstrengungen unternommen, Peptidmimetica für biomedizinische Anwendungen zu entwickeln^[1]. Seit kurzem untersuchen wir die Eigenschaften von Lanthionin^[2], einem Monosulfidanalogen des Cystins, als Peptidmimeticum (Schema 1). Die Ergebnisse der chemischen,



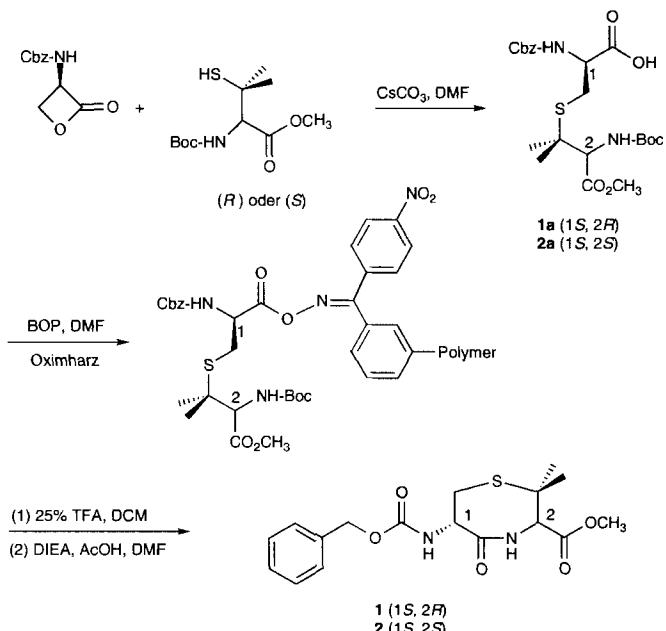
Schema 1. Repräsentative Disulfid- und Lanthioninstrukturen in Peptiden. Xaa = allgemeiner α -Aminosäurerest.

biologischen und physiologischen Untersuchungen zeigen Lanthionin als konformativ rigides, metabolisch stabiles Molekül^[3], das gut als Bauelement für Peptidmimetica geeignet sein sollte. Wir beschreiben nun den Entwurf und die Synthese neuer Dipeptidmimetica mit geringer konformativer Freiheit auf der Grundlage von β,β -Dimethylcyclanthionin.

Disulfidbrücken zwischen zwei Cystein(Cys)-Resten einer Peptidkette sind kovalente Verknüpfungen von großer Bedeutung in Proteinen und Peptidhormonen^[3, 4] (Schema 1). In einer seltenen Variante, dem Cysteinyl-Cysteinyl-Motiv (abgekürzt Cys-Cys), werden zwei benachbarte Cysteinreste sowohl durch eine Amid- als auch durch eine Disulfidbindung verknüpft. Cys-Cys kommt in einigen natürlichen Peptiden und Proteinen vor, z.B. in Malformin A, in der γ -Untereinheit von Transducin, im nikotinischen Acetylcholinrezeptor (AChR) und in der Quecksilber-Reduktase^[5, 6]. Die Amidbindung in Cys-Cys nimmt bevorzugt die *cis*-Konformation ein: In Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Konformation vor, das weit auf der *cis*-Seite liegt; im festen Zustand findet man ausschließlich die *cis*-Form^[5, 7]. Tauscht man das zweite Cystein gegen Penicillamin (Pen, β,β -Dimethylcystein) aus, gelangt man zu einem Analogon, Cys-Pen, das sowohl in Lösung als auch im Kristall ausschließlich *trans*-Konformation hat^[8]. In früheren Untersuchungen konnten wir zeigen, daß die Amidbindung im siebengliedrigen Ring des Cyclanthionins vollständig in der *cis*-Form vorliegt, gleichgültig ob in Lösung oder im festen Zustand.

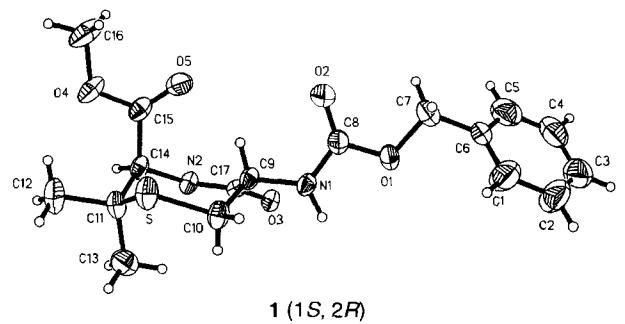
Die stereoselektive Synthese zweier Stereoisomere eines β,β -Dimethylcyclanthionins (**1** und **2**) gelang durch regioselektive

Ringöffnung des *N*-Cbz-(*R*)-Serin- β -lactons mit den Methyl-estern von *N*-Boc-(*R*)- bzw. -(*S*)-Penicillamin (Schema 2)^[3a]. Die Cyclisierungen wurden an einem Oximharz ausgeführt und lieferten die β,β -Dimethylcyclanthionin-Derivate **1** und **2** in



Schema 2. Synthese der β,β -Dimethylcyclanthionin-Analoga **1** und **2**. Cbz = Benzoyloxycarbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, BOP = Benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, DMF = Dimethylformamid, TFA = Trifluoressigsäure, DCM = Dichlormethan, DIEA = Ethyldiisopropylamin.

hoher Ausbeute. Die Strukturen dieser Verbindungen wurden röntgenographisch bestimmt (Abb. 1)^[9]. Obwohl sich die beiden Diastereomere in der Konfiguration eines chiralen Zentrums unterscheiden, nehmen sie im festen Zustand sehr ähnliche

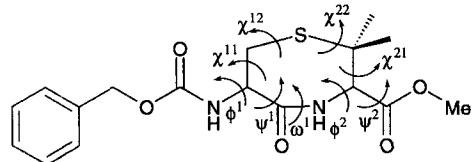


che Konformationen ein, und zwar beide mit *cis*-Amidbindung (Tabelle 1). Sie unterscheiden sich lediglich in der Orientierung der Carboxymethylgruppe relativ zum Ring. Die (1*S*,2*R*)-Konfiguration des Isomers **1** bewirkt eine senkrechte Anordnung der C- und N-terminalen Gruppen zueinander, das (1*S*,2*R*)-Isomer **2** nimmt eine gestreckte Konformation ein. Beide Konformationen stimmen mit denen der entsprechenden unsubstituierten Analoga überein^[3g].

Tabelle 1. Vergleich der Konformationen der β,β -Dimethylcyclanthionine **1** und **2** im festen Zustand und in Lösung.

Torsionswinkel [a]	Verbindung 1		Verbindung 2	
	Kristall	Lösung	Kristall	Lösung
ψ^1	-177	91	-169	-165
ω^1	1	1	5	-1
ϕ^2	69	-151	157	163
χ^{11}	156	-155	154	151
χ^{12}	69	83	61	66
χ^{22}	-68	-38	-54	-61
χ^{21}	80	-47	84	78

[a] Zur Definition der Winkel siehe Schema 3.



Schema 3. Definition der Torsionswinkel in Tabelle 1.

Die bevorzugten Konformationen der beiden Diastereomere in Lösung wurden durch NMR-Messungen in $[D_6]DMSO$ und anschließende Computersimulation bestimmt. Die NOE-Daten belegen bei beiden Isomeren eine *cis*-Amidbindung zwischen der ersten und der zweiten Aminosäure. Die Ring-Vorzugskonformationen in Lösung wurden mit den Strukturen im Kristall verglichen (Tabelle 1). Im Fall von **2** sind die beiden Strukturen sehr ähnlich. Bei **1** dagegen weicht die bevorzugte Konformation in Lösung drastisch von der des festen Zustands ab (Abb. 2): Im Kristall besetzt die N-terminale Gruppe die äquatoriale Position einer Bootkonformation, die C-terminale Gruppe bevorzugt eine axiale Anordnung; in Lösung nimmt **1** eine ungewöhnliche gefaltete Bootkonformation ein, die eine andere Orientierung der N- und C-terminalen Gruppen als im festen Zustand erzwingt und um $2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ energieärmer als die im Kristall beobachtete Struktur ist. Vergleicht man die β,β -dimethylierten Cyclanthionine mit ihren unsubstituierten Analoga, die in Lösung und im Kristall dieselbe Konformation einnehmen, findet man für den festen Zustand jeweils sehr ähnliche Strukturen. Dagegen führt die Dimethylierung offensichtlich zum Auftreten einer neuen Vorzugskonformation in Lösung. Im festen Zustand stabilisieren intermolekulare Wechselwirkungen, die aus der Anordnung der Moleküle im Kristallgitter resultieren, bestimmte Konformationen. Solcherart stabilisierte Konformationen fehlen in Lösung. Dieses Beispiel zeigt deutlich den Einfluß von Lösungsmitteln und intermolekularen Wechselwirkungen im Kristall auf die Konformation von Peptiden.

Die von uns hier beschriebenen diastereomeren β,β -Dimethylcycloanthionine **1** und **2** weisen zum Teil im festen Zustand und in Lösung unterschiedliche Konformationen auf. Da unsere Synthese auch die (1*R*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-Diastereomere zu **1**

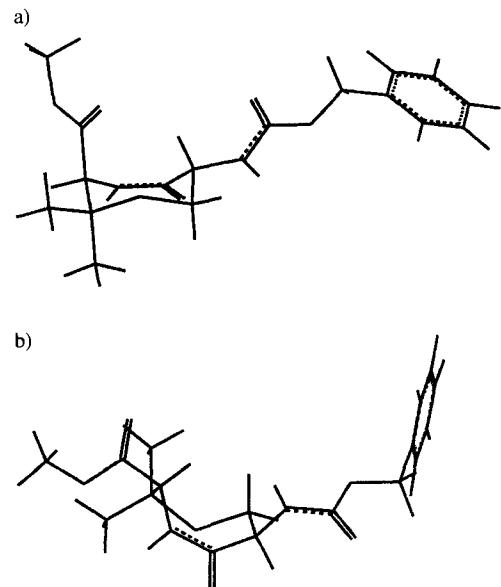


Abb. 2. Vergleich der Konformationen von **1** im festen Zustand (a) und in Lösung (b).

und **2** zugänglich macht und diese stereoisomeren β,β -Dimethylcyclanthionine je nach absoluter Konfiguration der chiralen Zentren charakteristische strukturelle Eigenschaften haben, sind sie attraktive Bauelemente für den Entwurf neuer Peptidmimetica.

Experimentelles

Synthese der Verbindungen **1** und **2**: Die Verbindungen **1a** und **2a** wurden mit Methoden hergestellt, die in unserer Gruppe entwickelt wurden [3]. Die Synthese der Verbindungen **1** und **2** wurde an einem Kaiser-Oximharz (5 g) durchgeführt [3], das zunächst 1 h in Dichlormethan (60 mL) suspendiert wurde. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurden zuerst **1a** oder **2a** (485 mg, 1 mmol) BOP (664 mg, 1.5 mmol) und DMF (20 mL, über Molekularsieb getrocknet), danach DIEA (517 mg, 0.70 mL) in das mit dem Harz beschickte Reaktionsgefäß gegeben. Diese Mischung wurde 24 h auf einem Wrist Action Shaker (Modell 75, Burrell) geschüttelt. Cyclisierung und Produktisolierung folgten den Vorschriften, die für die Cyclisierung von Peptiden an einem Oximharz beschrieben wurden [3]. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Hexan (1/1 v/v) gereinigt. Kristalle wurden in Essigsäureethylester gezogen. - **1**: farbloser Feststoff, Schmp. 142 °C, $[\alpha]_D^{20} = -4.4$ ($c = 0.16$, $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta = 1.336$ (3 H, s), 1.38 (3 H, s), 2.53 (1 H, m), 2.82 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 4.08 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.61 (1 H, m), 5.02 (2 H, s), 7.31 (1 H, m), 7.35 (5 H, m), 7.80 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz); FAB-MS: m/z : 367 (MH^+); hochauflösendes MS: m/z ber. für $C_{17}H_{23}O_5N_2S$: 367.1328, gef.: 367.1348; C,H,N-Analyse: ber. für $C_{17}H_{22}O_5N_2S$: C 55.72, H 6.05, N 7.64; gef.: C 55.64, H 6.16, N 7.51. - **2**: farbloser Feststoff, Schmp. 140 °C, $[\alpha]_D^{20} = -30.9$ ($c = 0.57$, $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $[D_6]DMSO$): $\delta = 1.36$ (3 H, s), 1.38 (3 H, s), 2.54 (1 H, m), 2.82 (1 H, m), 3.71 (3 H, s), 4.09 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.61 (1 H, m), 5.02 (2 H, s), 7.31 (1 H, m), 7.35 (5 H, m), 7.80 (1 H, d, $J = 6.8$ Hz); FAB-MS: m/z : 367 (MH^+); hochauflösendes MS: m/z ber. für $C_{17}H_{23}O_5N_2S$: 367.1328, gef.: 367.1333; C,H,N-Analyse: gef. C 55.70, H 6.20, N 7.53.

NMR-Spektroskopie: Die 1H -NMR-Spektren von 30–40 mM Lösungen in $[D_6]DMSO$ wurden mit einem Bruker-AMX-500-Spektrometer bei 300 K aufgenommen. Das Signal von $[D_6]DMSO$ ($\delta = 2.49$) wurde als interner Standard verwendet. Die eindimensionalen Spektren wurden mit 32 K Datenpunkten und einem spektralen Fenster von ± 3000 oder ± 2000 Hz aufgezeichnet. Die zweidimensionalen DQF-COSY-Experimente wurden mit 2 K Datenpunkten in der t_2 -Domäne und 256 Punkten in der t_1 -Domäne, die ROESY-Experimente mit einer Mischzeit von 150 ms, einem Spinlock-Feld von 2.5 kHz, 2 K Datenpunkten in der t_2 -Domäne und 256 Punkten in der t_1 -Domäne durchgeführt. Die Matrix wurde für die t_1 -Domäne mit Nullen aufgefüllt. Alle Spektren wurden mit einer phasenverschobenen Sinusfunktion multipliziert.

Computersimulationen: Alle Rechnungen wurden auf einem Iris-40-25- und einem Challenge-L-Rechner ausgeführt. Mit dem Distanzgeometrieprogramm DGEOM wurden zu den NOE-Daten kompatible Strukturen erzeugt. Energieminimierungen

wurden mit dem DISCOVER-Kraftfeldprogramm durchgeführt. In allen Berechnungen wurden entfernungsabhängige Dielektrizitätskonstanten verwendet. Die von DGEOM erzeugten Strukturen wurden 100 Schritte mit dem „Steepest-descent“-Algorithmus, gefolgt vom VAO9A-Algorithmus, minimiert, bis alle Ableitungen unter $0.001 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ Å}^{-1}$ lagen.

Eingegangen am 24. Juli 1995 [Z 8242]

Stichworte: Lanthionine · Peptidmimetica

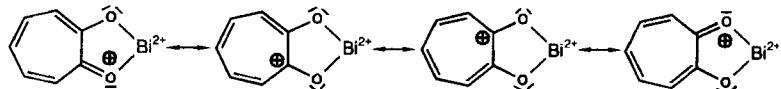
- [1] Für neuere Beispiele siehe a) M. Goodman, S. Ro, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Vol. 1 (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York, 1995, S. 803–861; b) H. Shao, Q. Zhu, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790–791; c) R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, J. Salvino, E. M. Leahy, P. A. Sprengeler, G. Furst, A. B. Smith, C. D. Strader, M. A. Cascieri, M. R. Candelore, C. Donaldson, W. Vale, L. Macchler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9217–9218; d) A. B. Smith, M. C. Guzman, P. A. Sprengeler, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, J. L. Wood, P. J. Carroll, R. Hirschmann, *ibid.* **1994**, *116*, 9947–9962; e) F. Cornille, U. Slomczynska, M. L. Smythe, D. Deusen, K. D. Moeller, G. R. Marshall, *ibid.* **1995**, *117*, 909–917; f) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244–1267; g) J. Gante, *ibid.* **1994**, *106*, 1780 bzw. **1994**, *33*, 1699–1720; h) V. J. Hruby, A. Gehring, *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 343–401.
- [2] a) *Nisin and Novel Lantibiotics* (Hrsg.: G. Jung, H. G. Sahl), Escom, Leiden, 1988; b) R. Zhang, G. H. Snyder, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 18472–18479, zit. Lit.; c) S. Chatterjee, D. K. Chatterjee, S. J. Lad, M. S. Phansalkar, R. H. Rupp, B. N. Ganguli, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 832–838; d) S. Chatterjee, D. K. Chatterjee, R. H. Jani, J. Blumbach, B. N. Ganguli, *ibid.* **1992**, *45*, 839–845.
- [3] a) H. Shao, S. H.-H. Wang, C.-W. Lee, G. Ösapay, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2956–2957; b) G. Ösapay, M. Goodman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1599–1600; c) A. Polinsky, M. G. Cooney, A. Toy-Palmer, G. Ösapay, M. Goodman, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4185–4194; d) G. Ösapay, H. Shao, M. Goodman, J. W. Taylor, *Pept. Chem. Biol. Proc. Am. Pept. Symp. 13th* **1994**, 101–103; e) C.-W. Lee, Q. Zhu, H. Shao, S. H.-H. Wang, G. Ösapay, M. Goodman, *Pept. Proc. Eur. Pept. Symp. 23rd* **1994**, 627–628; f) S. H.-H. Wang, *Pept. Chem. Biol. Proc. Am. Pept. Symp. 14th* **1995**, im Druck; g) G. Ösapay, Q. Zhu, H. Shao, R. H. Chadha, M. Goodman, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *46*, 290–301.
- [4] a) E. E. Sugg, D. Tourwe, W. Kazmierski, V. J. Hruby, G. Van Binst, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1988**, *31*, 192–200; b) S. Horvat, B. Gragas, N. Raog, V. Simeon, *ibid.* **1989**, *34*, 346–351.
- [5] a) D. K. Sukumaran, M. Prorok, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 706–707; b) M. Bodanszky, G. L. Stahl, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 2791–2794; c) Y. A. Ovchinnikov, V. M. Lipkin, T. M. Shuvayeva, A. P. Bogachuk, V. V. Shemyakin, *FEBS Lett.* **1985**, *179*, 107; d) P. N. Kao, A. Karlin, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 8085–8088; e) S. M. Miller, M. J. Moore, V. Massey, C. Williams, M. D. Distefano, D. P. Ballou, C. T. Walsh, *Biochemistry* **1989**, *28*, 1194–1205.
- [6] R. Chandrasekaran, R. Balasubramanian, *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, *188*, 1–9.
- [7] a) S. Capasso, C. Mattia, L. Mazzarella, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 2080–2083; b) Y. Hata, Y. Matsuura, N. Tanaka, T. Ashida, M. Kakudo, *ibid.* **1977**, *33*, 3561–3564; c) A. Horne, M. North, J. A. Parkinson, I. H. Sadler, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5891–5904.
- [8] R. L. Baxter, S. S. B. Glover, E. M. Gordon, R. O. Gould, M. C. McKie, A. J. Scott, M. D. Walkinshaw, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 365–371.
- [9] 1: $C_{17}H_{22}N_2O_3S$, Kristalle aus Ethylacetat; monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 12.041(6)$, $b = 7.467(4)$, $c = 22.20(1) \text{ \AA}$, $\beta = 118.59(4)^\circ$, $Z = 2$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.273 \text{ g cm}^{-3}$; $\mu_{\text{Mn}} = 0.197 \text{ mm}^{-1}$; 2162 gemessene Reflexe ($I \geq 4.0 \sigma(I)$); $2\theta_{\text{max}} = 55.0^\circ$; $R = 0.0428$; $R_w = 0.0608$; maximale Restelektronendichte 0.37 e \AA^{-3} ; CH in berechneten Positionen. 2: $C_{17}H_{22}N_2O_3S$, Kristalle aus Ethylacetat; monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 6.228(3)$, $b = 10.067(5)$, $c = 14.548(6) \text{ \AA}$, $\beta = 90.89(3)^\circ$, $Z = 2$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.334 \text{ g cm}^{-3}$; $\mu_{\text{Mn}} = 0.207 \text{ mm}^{-1}$; 2112 gemessene Reflexe ($I \geq 4.0 \sigma(I)$); $2\theta_{\text{max}} = 55.0^\circ$; $R = 0.0505$; $R_w = 0.0704$; maximale Restelektronendichte 0.34 e \AA^{-3} ; CH in berechneten Positionen. Verwendetes Programm: Siemens SHELLXTL PLUS (PC Version). 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.

Synthese und Struktur siebenfach koordinierter Bismut(v)-Komplexe mit benzoiden und nichtbenzoiden Arenliganden: Tri(aryl)tropolonatobismut(v)-Komplexe**

Uwe Dittes, Bernhard Klaus Keppler* und Bernhard Nuber

Um stabile Bismut(v)-Verbindungen zu erhalten, bedient man sich Ausgangskomponenten, die entweder stark elektronegative Bindungspartner sind oder zumindest über große Gruppenelektronegativität verfügen, was bei substituierten Phenylresten oder ähnlichen aromatischen Systemen der Fall ist^[1]. Der mit Abstand bekannteste Vertreter von Arylbismut(v)-Verbindungen ist das von G. Wittig und K. Clauß hergestellte Pentaphenylbismut, das im Jahre 1987 kristallographisch charakterisiert wurde^[2, 3]. Viele der bis heute hergestellten Bismut(v)-Verbindungen sind fünffach koordiniert; mit der Synthese des Hexaphenylbismutat-Komplexanions konnte eine sechsfache Koordination des Bismut(v)-Ions erreicht werden^[4, 5]. Tri(organo)bismutsulfonate und Tri(aryl)bismutdicarboxylate sind Verbindungen, bei denen eine fünf- bzw. siebenfache Koordination des Bismut(v)-Ions diskutiert wird^[6–9]. Es gibt derzeit wenige Informationen über die biologische Wirksamkeit von Bismut(v)-Verbindungen, da die meisten Komplexe dieser Klasse zu instabil für biologische oder medizinische Studien sind. Mit der Synthese von Tri(aryl)bismut(v)-Tropolonaten haben wir nun Verbindungen hergestellt, die für solche Untersuchungen geeignet sind.

Tropolon und seine Derivate sind gut untersuchte, nichtbenzoide aromatische Systeme^[10]. Nach Abspaltung des Protons der Hydroxygruppe können über die beiden Sauerstoffatome Metalle chelatisierend gebunden werden (Schema 1). Tropolonatobismut(III)-Komplexe sind stabile Verbindungen mit biologischer Wirksamkeit, z.B. gegen *Helicobacter-pylori*.



Schema 1. Mesomere Grenzstrukturen des Tropolonliganden in den Tropolonatokomplexen.

Bakterien, die als Verursacher von Gastritis und anderen gastrointestinale Krankheiten gelten^[11]. Die bisher unbekannten Tropolonatobismut(v)-Verbindungen könnten ähnliche Eigenschaften aufweisen und wurden deswegen von uns hergestellt und charakterisiert.

Diacetatotri(aryl)bismut(v)-Verbindungen reagieren mit Tropolonderivaten unter Abspaltung der beiden Acetatgruppen, die gegen zwei Tropolonringe ausgetauscht werden. Diacetatotri(phenyl)bismut(v) **4** kann leicht aus Triphenylbismut und Essigsäure in Gegenwart von *tert*-Butylhydroperoxid in Ether hergestellt werden^[12]. Wir verwendeten die gleiche Methode, um Diacetatotri(*p*-tolyl)bismut(v) **1** in guter Ausbeute zu synthetisieren. Durch Reaktion von **1** mit Tropolon **2** in Methanol (30 Minuten Erhitzen unter Rückfluß, Ausbeute 69.0%) erhielten wir wasser- und luftstabile gelbe Kristalle von Di(*O,O'*-tro-

[*] Doz. Dr. Dr. B. K. Keppler, Dipl.-Chem. U. Dittes, Dr. B. Nuber
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/564955

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.