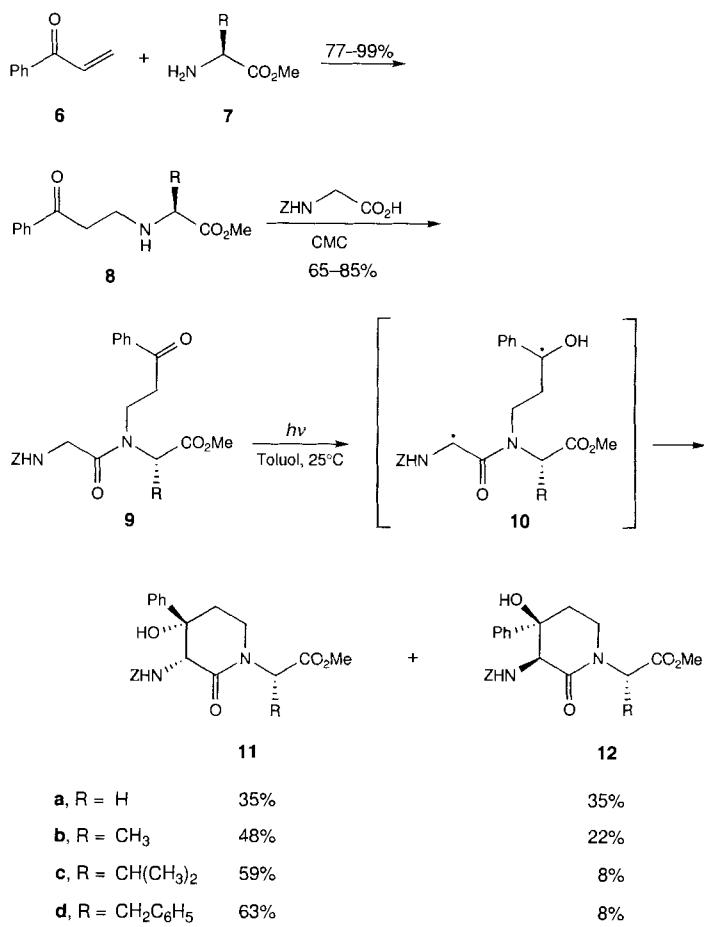


$>2\sigma$) und $wR2$ (für alle Daten). Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Wasserstoffatome wurden in berechnete Positionen platziert und mit einem Reitermodell verfeinert. In der Struktur von **16** sind ein kleiner Teil des Tetramers und die *n*-Hexanmoleküle fehlgeordnet. Die Datensätze wurden hinsichtlich Absorptionseffekten korrigiert [11]. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-101“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrys.cam.ac.uk).

- [11] S. R. Parkin, B. Moezzi, H. Hope, *J. Appl. Crystallogr.* **1995**, *28*, 53.
 [12] a) J. L. Sessler, M. R. Johnson, S. F. Creager, J. C. Fettinger, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9310; b) R. K. Pandey, T. P. Forsyth, K. R. Gerzevskie, J. J. Lin, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5315; c) R. Paolesse, R. K. Pandey, T. P. Forsyth, L. Jaquinod, K. R. Gerzevskie, D. J. Nurco, M. O. Sengen, S. Licoccia, T. Boschi, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3869.

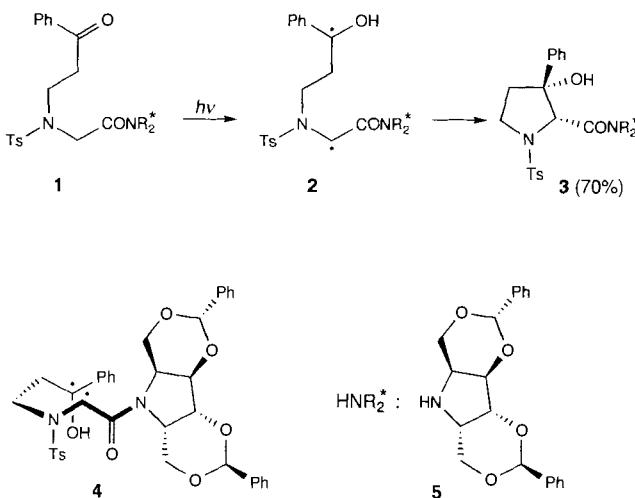
Aminosäure erreicht wird. Die Dipeptide werden durch Michael-Addition (**6 + 7 → 8**) und nachfolgender Peptidkupplung (**8 → 9**) hergestellt (Z = Benzyloxycarbonyl; CMC = *N*-Cyclohexyl-*N'*-(2-morpholinoethyl)carbodiimidemethyl-*p*-toluolsulfonat). Die Photolyse der Dipeptide **9a–d** liefert die δ -Lactame **11a–d** und **12a–d** in ca. 70% Gesamtausbeute^[2]. Die Strukturen der δ -Lactame wurde durch Kristallstrukturanalyse und Vergleich der NMR-Spektren bestimmt^[3].



Selektive Photocyclisierung von Glycin in Dipeptiden**

Caroline Wyss, Rohit Batra, Christian Lehmann, Stefan Sauer und Bernd Giese*

Kürzlich haben wir gezeigt, daß aus dem substituierten Glycin **1** durch stereoselektive Photocyclisierung das Prolin **3** gebildet wird^[1]. Als Zwischenstufe tritt das Diradikal **2** auf, das bevorzugt über das Konformer **4** weiterreagiert. In dieser Konformation ist die sterische Abstoßung zwischen der Phenylgruppe und dem angebundenen chiralen Auxiliar **5** am geringsten (Ts = *p*-Toluolsulfonyl).



Wir haben nun festgestellt, daß sich stereoselektive Photocyclisierungen auch mit Dipeptiden durchführen lassen, bei denen die asymmetrische Induktion substratkontrolliert durch die α -

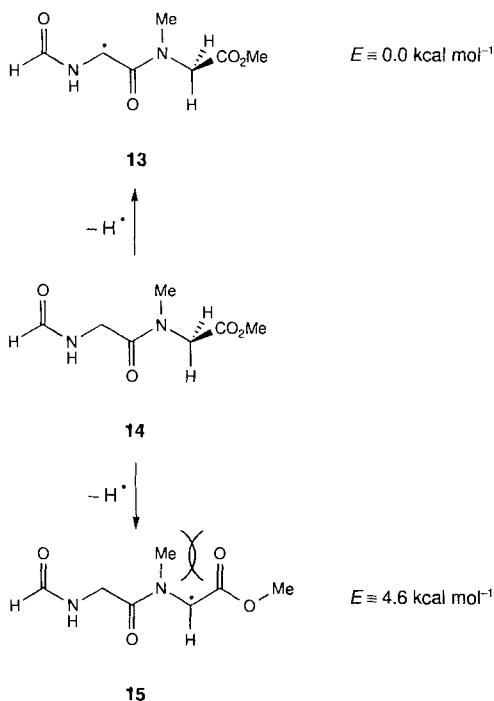
* Prof. B. Giese, Dr. C. Wyss, Dipl.-Chem. R. Batra, Dr. C. Lehmann, Dipl.-Chem. S. Sauer

Institut für Organische Chemie der Universität
St. Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. +61/267-1105

** Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und vom Bundesamt für Bildung und Wissenschaft gefördert. Frau Prof. M. Zehnder und Herrn M. Neuburger danken wir für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse. C. W. dankt dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie für ein Stipendium. Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche für die Bereitstellung des MOLOC-Kraftfeldprogramms.

Überraschend ist die hohe Regioselektivität^[4] der Sechsringbildung über das 1,6-Diradikal **10**. Ab-initio-Rechnungen^[5] der isomeren Radikale **13** und **15** liefern eine Erklärung: Diese Radikale entstehen durch H-Abstraktion aus dem tertiären Amid **14**, das ein Modell für das Dipeptid **9** ist. Die sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe des tertiären Amids und der Esterfunktion führt in **14** zum Herausdrehen der Estergruppe aus der Amidebene. Wenn an der benachbarten α -Methylengruppe ein H-Atom abstrahiert wird (**14 → 15**), wird diese Gruppe in die Peptidebene hineingedreht, und wegen der sterischen Wechselwirkung zwischen der N-Methylgruppe und dem Ester-sauerstoffatom ist das Radikal **15** 4.6 kcal mol⁻¹ ungünstiger als das isomere Radikal **13**, in dem diese sterische Abstoßung nicht auftritt. Das energetisch günstige Radikal **13** entspricht dem Diradikal **10**, das die δ -Lactame **11** und **12** gibt.

Die Regioselektivität scheint nicht nur von der unterschiedlichen Stabilität der Radikale, sondern auch von der Konformation der Ausgangsverbindungen abzuhängen. So ergaben Kraftfeldrechnungen^[6] mit dem substituierten Dipeptid **16**, daß in einer Vorzugskonformation der Abstand zwischen der Carboxylgruppe des Phenylketons in **9** und der α -Methylengruppe

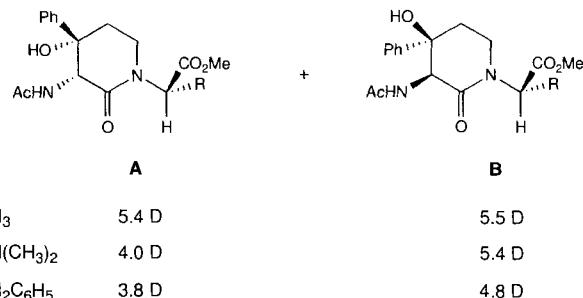


deutlich kürzer ist (366 pm) als der zur δ -Methylengruppe (517 pm; Abb. 1).

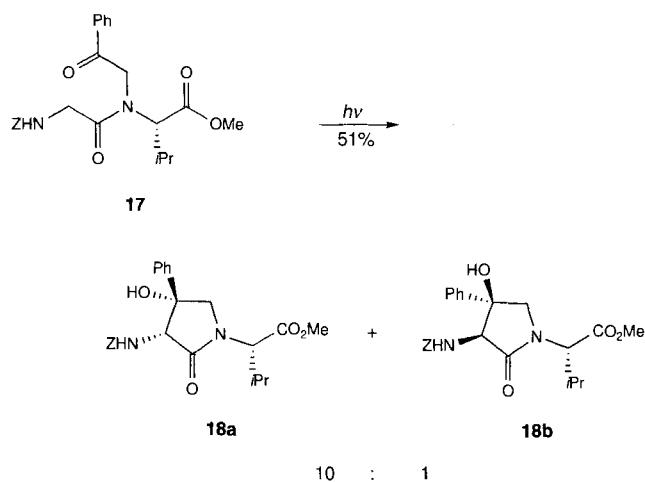
Die δ -Lactame entstehen in Toluol als Lösungsmittel selektiv als *cis*-Isomere. In dieser Konfiguration können H-Brücken zwischen den OH- und NHZ-Substituenten gebildet werden, wobei die Phenylgruppe in äquatorialer Stellung bleibt. Dagegen nimmt in den *trans*-Isomeren die Phenylgruppe die ungünstige, axiale Position ein, wenn intramolekulare H-Brücken zwischen den Heterosubstituenten bestehen^[7, 8]. Demgemäß^[9] erwartet man eine geringere Stereoselektivität, wenn die Reaktion in Lösungsmitteln durchgeführt wird, die intramolekulare H-Brücken brechen. Tatsächlich sank die *cis-trans*-Stereoselektivität von >20:1 in Toluol auf 2.7:1 in Aceton, 2.4:1 in Diethylether und 1.7:1 in Methanol (25 °C).

Erstaunlich ist auch die hohe asymmetrische Induktion, die durch die stereogenen Zentren von Valin und Phenylalanin hervorgerufen wird. Gemäß Kristallstrukturdaten und MOLOC-Rechnungen^[8] nehmen die Aminosäuren in **11** und **12** die bevorzugten Konformationen **A** und **B** ein, in denen die 1,3-Allylspannung vergleichsweise klein ist. Bei den Hauptprodukten

11c,d bzw. **A** liegen die Amid- und Estergruppen auf entgegengesetzten Seiten des Lactamringes und verringern nach AM1-Rechnungen das Dipolmoment um 1.4 bzw. 1.0 Debye im Vergleich zu dem von **B**. Mit Alanin, das nur zu einer geringen asymmetrischen Induktion bei der Cyclisierung (**9b** → **11b** + **12b**) führt, sind die Dipolmomente von **A** und **B** nahezu gleich groß^[9].



Die Reaktionsprodukte **11** und **12** sind interessante, durch die δ -Lactamstruktur konformativ eingeschränkte Peptidmimetica^[10]. Die Grundkörper dieser Dipeptide wurden bislang durch mehrstufige Synthesen über Funktionalisierung und Cyclisierung von Aminosäureseitenketten hergestellt^[11]. Der von uns beschriebene Weg eröffnet eine kurze, sehr flexible Synthese. So können nach ersten Experimenten aus dem Benzoylmethylpeptid **17** γ -Lactame wie **18** stereoselektiv photolytisch hergestellt werden^[12].



10 : 1

Eingegangen am 3. Juni 1996 [Z9182]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Diradikale · Peptidmimetica · Photocyclisierungen

- [1] P. Wessig, P. Wettstein, B. Giese, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 829. Zur Synthese des L-Prolinderivates siehe B. Giese, S. N. Müller, C. Wyss, H. Steiner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1261.
- [2] Eine O₂-freie, auf 20–25 °C gekühlte Lösung (100–200 mL Toluol) von 100–500 mg **9**, **16** oder **18** wurde mit einer 150-W-Hg-Hochdrucktauchlampe (Heraeus TQ 150) 1.5–2.5 h bestrahlt. Die Produkte wurden chromatographisch getrennt und alle neuen Substanzen spektroskopisch sowie elementaranalytisch charakterisiert.
- [3] Die Konfigurationen von **11d** mit der *p*-Nitrobenzolsulfonyl- statt der Z-Schutzgruppe sowie von den *trans*-Isomeren der glycinsubstituierten δ -Lactame **11a** und **12a** mit der Boc- statt der Z-Schutzgruppe wurden durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung be-

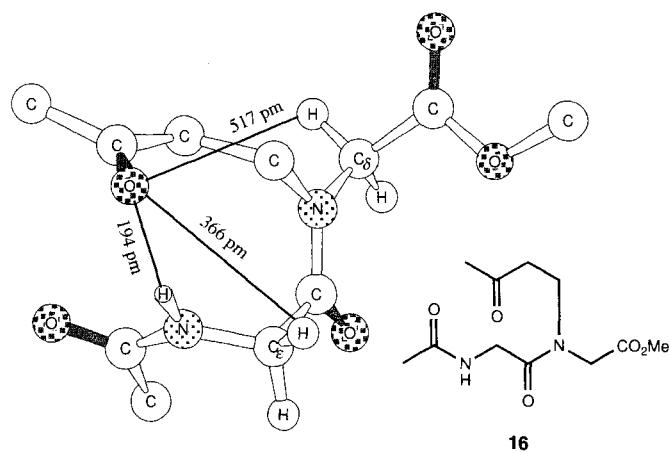


Abb. 1. Struktur des Dipeptids **16** nach Kraftfeldrechnungen.

schriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-103“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +44 1223/336-033; E-mail: teched@chemcrys.cam.ac.uk). Im ^{13}C -NMR-Spektrum liegen die C-4- und C-5-Signale der δ -Lactamringe in **11b-d** bei $\Delta\delta = 0.3 - 1.3$ höherem Feld als die von **12b-d**.

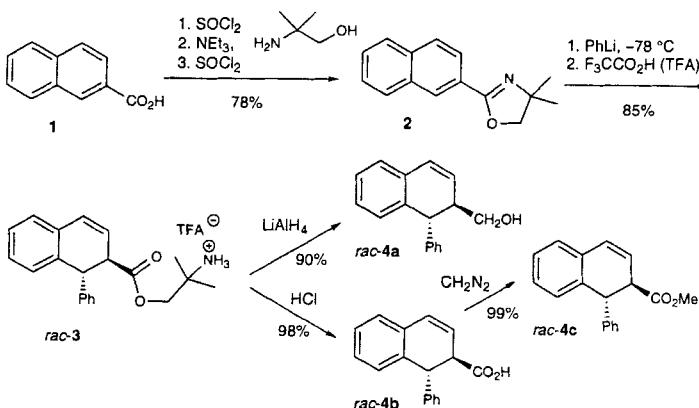
- [4] Die Regioselektivität der Dipeptidcyclisierung beträgt mit **9a** 8:1 und mit **9b-d** > 20:1 (25 °C).
- [5] Die Rechnungen wurden auf dem PMP2/6-31G*/UHF/3-21G*-Niveau durchgeführt: Gaussian 94, Revision B.2: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Navayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1995. Die bevorzugte H-Abstraktion aus Glycin in intermolekularen Reaktionen mit Peptiden wird analog diskutiert: C. J. Easton in *Advances in Detailed Reaction Mechanism*, Vol. 1 (Hrsg.: J. M. Coxon), Jai, Greenwich 1991, S. 83.
- [6] Die Rechnungen wurden mit MacroModel 4.5 und dem Amber*-Kraftfeld durchgeführt: D. Q. McDonald, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7743.
- [7] Rechnungen mit dem Kraftfeldprogramm MOLOC ergaben, daß das *cis*-Isomer mindestens 1 kcal mol⁻¹ stabiler ist als a) ein H-verbrücktes *trans*-Isomer mit axialer Phenylgruppe am δ -Lactamring sowie b) ein *trans*-Isomer mit äquatorialer Phenylgruppe ohne Wasserstoffbrückenbindungen.
- [8] Zum Kraftfeldprogramm MOLOC siehe: K. Müller, H. J. Ammann, D. M. Doran, P. R. Gerber, K. Gubernator, G. Schrepfer, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1988, 97, 655. Kraftfeld: P. R. Gerber, K. Müller, *J. Comput. Aided Mol. Design* 1995, 9, 251. Peptid-Kraftfeld: a) P. R. Gerber, *Biopolymers* 1992, 32, 1003; b) in *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, Vol. 2 (Hrsg.: W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner, A. J. Wilkinson), ESCOM, Leiden, 1993, S. 213. Konformationsanalyse: a) P. R. Gerber, K. Gubernator, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 1429; b) P. R. Gerber in *Computer Simulation of Biomolecular Systems* (Hrsg.: W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner), ESCOM, Leiden, 1989, S. 183. Strukturüberlagerung: P. R. Gerber, K. Müller, *Acta Crystallogr. Sect. A* 1987, 43, 426.
- [9] Diese Interpretation bezieht sich auf die sterische Anordnung der Substituenten im Produkt und sollte deswegen nicht überbewertet werden. Weil sich beim Triplet-Singulett-Übergang des Diradikals die Radikalzentren annähern müssen und das Singulett-Diradikal möglicherweise direkt zum Produkt cyclisiert, könnten die für die Produkte berechneten sterischen und polaren Effekte schon im Übergangszustand eine große Rolle spielen. Für weitgehende Diskussion siehe: a) A. G. Griesbeck, H. Mauder, S. Stadtmüller, *Acc. Chem. Res.* 1994, 27, 70; b) I. V. Khudyakov, Y. A. Serebrennikov, N. J. Turro, *Chem. Rev.* 1993, 93, 537; c) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 461.
- [10] Übersichtsartikel: a) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1994, 113, 1; b) G. Hölzemann, *Kontakte (Darmstadt)* 1991, 3.
- [11] a) H. Yanagisawa, S. Ishihara, A. Ando, T. Kanazaki, S. Miyamoto, H. Koike, Y. Iijima, K. Oizumi, Y. Matsushita, T. Hata, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1430; b) E. Thorsett, E. E. Harris, S. D. Aster, J. P. Snyder, J. P. Springer, J. Hirshfeld, E. W. Tristram, A. A. Patchett, E. H. Ulm, T. C. Vassil, *ibid.* 1986, 29, 251; c) R. M. Freidinger, D. Schwenk Perlow, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 104.
- [12] Zur Herstellung von **17** wurde Valinbenzylester mit Benzoylmethylbromid umgesetzt und mit Z-geschütztem Glycin verknüpft. Die Strukturen von **18a** und **18b** wurden NMR-spektroskopisch zugeordnet. NOE-NMR-Experimente bewiesen die *cis*-Konfiguration, und die Lage des Signals für das quartäre C-4-Atom der γ -Lactame ist die gleiche wie die bei den δ -Lactamen.

Hochdiastereoselektive Synthese und Epoxidierung chiraler 1,2-Dihydronaphthaline**

Torsten Linker*, Karl Peters, Eva-Maria Peters und Frank Rebien

Epoxidierungen zählen zu den wichtigsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen^[1]. Besonders intensiv wurden katalytische enantioselektive Verfahren untersucht, die zunächst für Allylalkohole entwickelt^[2] und in den letzten Jahren auf nichtfunktionalisierte Olefine ausgedehnt wurden^[3]. Auch die diastereoselektive Epoxidierung chiraler Alkene ist im Hinblick auf den dirigierenden Einfluß unterschiedlicher funktioneller Gruppen von großer Bedeutung^[4]. Im Mittelpunkt des Interesses stehen meist Epoxidierungen monocyclischer Alkene^[5], während chirale 1,2-Dihydronaphthaline bisher kaum untersucht wurden^[6]. Dies ist überraschend, da achirale Dihydronaphthaline und strukturverwandte Chromene Paradebeispiele für asymmetrische Epoxidierungen sind^[3]. Wir interessierten uns deshalb für die Herstellung und Epoxidierung chiraler 1,2-Dihydronaphthaline, die in der Synthese von Podophyllotoxin-Analoga^[7] (potentiellen Antitumor-Agentien) Verwendung finden können.

Oxazoline (Dihydrooxazole) **2**, die aus 2-Naphthoësäure **1** einfach zugänglich sind (Schema 1), haben sich als Vorstufen für 1,2-Dihydronaphthaline bewährt^[8]. Die nucleophile Addition von Phenyllithium erfolgt hochregioselektiv an der 1-Position, und durch Abspalten des intermedial gebildeten Azaenolats mit Trifluoressigsäure (TFA) entsteht das Salz **rac-3** in guter Ausbeute. TFA erweist sich als besonders wichtig, da mit anderen Protonenquellen Isomerisierung zu 1,4-Dihydronaphthalinen erfolgt. Die ausschließliche Bildung des *trans*-Produktes ist auf eine schnelle und vollständige Epimerisierung an der 2-Position zurückzuführen und steht im Einklang mit dem Verlauf von Additionen an 1-Naphthyloxazoline^[8b]. Um den Einfluß unterschiedlicher Substituenten auf die Stereoselektivität der Epoxidierung von Dihydronaphthalinen zu untersuchen, wurde das Salz **rac-3** in sehr guten Ausbeuten in die Derivate **rac-4** überführt (Schema 1).



Schema 1. Synthese der chiralen 1,2-Dihydronaphthaline **rac-4**.

[*] Dr. T. Linker, Dipl.-Chem. F. Rebien
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606
E-mail: linker@chemie.uni-wuerzburg.de

Dr. K. Peters, E.-M. Peters
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Li 556/2-1, Li 556/3-1) und dem Universitätsbund Würzburg gefördert. Wir danken Prof. W. Adam für seine Unterstützung.