

**Einfache Synthese von cyclischen Tetrapeptiden aus nichtaktivierten Peptidestern an Metallzentren\*\***

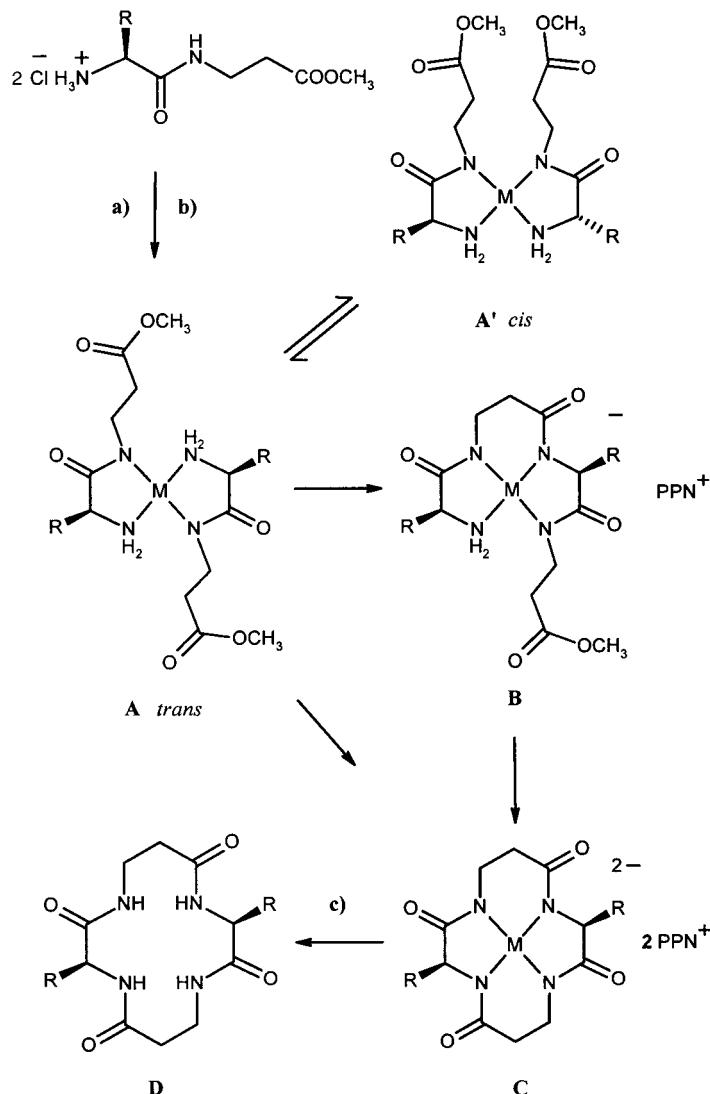
Katharina Haas, Werner Ponikwar, Heinrich Nöth und Wolfgang Beck\*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Suche nach einem umfassenden Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von konformativ starren Peptiden hat das Interesse an cyclischen Peptiden stark zugenommen.<sup>[1, 2]</sup> Synthetische Cyclopeptide sind unter anderem wegen ihrer biologischen Aktivität, als Modellsubstanzen bei Konformationsanalysen sowie als potentielle Arzneistoffe interessante Zielmoleküle.<sup>[3]</sup> Besonders eindrucksvoll zeigten synthetische Analoga von Hormonen<sup>[4]</sup> den Zusammenhang zwischen durch Cyclisierung eingeschränkter Peptidflexibilität und erhöhter Rezeptorspezifität. Da der Abbau von Peptiden im Organismus bevorzugt am C- oder N-Terminus erfolgt,<sup>[1]</sup> ist bei den cyclischen Peptiden eine längere biologische Verfügbarkeit als bei ihren linearen Analoga zu erwarten. Auch in der Natur finden sich cyclische Tetrapeptide mit biologischer Aktivität.<sup>[5]</sup>

Herkömmliche Methoden zur Cyclisierung von Peptiden erfordern im allgemeinen eine vollständig geschützte lineare Peptidvorstufe, die mit Hilfe eines Kupplungsreagens in Lösung oder an der Festphase cyclisiert wird, sowie eine starke Aktivierung der Acylkomponente. Um intermolekulare Oligomerisierungen zu vermeiden, muß insbesondere die Cyclisierung von kleinen Peptiden (z. B. Tetrapeptiden) in starker Verdünnung durchgeführt werden.<sup>[6]</sup>

In Fortführung unserer Arbeiten zum Aufbau von Oligopeptiden an Metallzentren<sup>[7]</sup> fanden wir eine einfache, durch Metalle vermittelte Synthese von 12-, 14-, 16- und 18gliedrigen cyclischen Tetrapeptiden oder Makrolactamen aus leicht zugänglichen nichtaktivierten Dipeptidestervorstufen. Durch Umsetzen von Ni<sup>II</sup>-, Pd<sup>II</sup>- und Cu<sup>II</sup>-Salzen mit zwei Äquivalenten Dipeptidester in Methanol in Gegenwart von NaOMe als Base entstehen Dianion-Komplexe, die durch Ausfällen mit geeigneten Kationen (z. B. Ca<sup>2+</sup>, Cs<sup>+</sup>, PPN<sup>+</sup> = (Ph<sub>3</sub>PNPPH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> (**1–11**, siehe Schema 2)) isoliert werden können. Die Cyclisierung der an das Metall koordinierten Dipeptidester verläuft wahrscheinlich wie in Schema 1 gezeigt: Der entscheidende Schritt ist – wie bei der Peptidoligomerisierung am Metallzentrum angenommen<sup>[7, 8]</sup> – der nucleophile Angriff einer koordinierten terminalen Amino-



Schema 1. Postulierter Mechanismus der metallgestützten Synthese von *C*<sub>2</sub>-symmetrischen cyclischen Tetrapeptiden am Beispiel der 14gliedrigen Ringe. a) Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>], NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O oder CuCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, 6NaOMe, MeOH, 24 h, 65 °C; b) [PPN]Cl, H<sub>2</sub>O; c) HCl/MeOH (gesättigt), Raumtemperatur, 15 min.

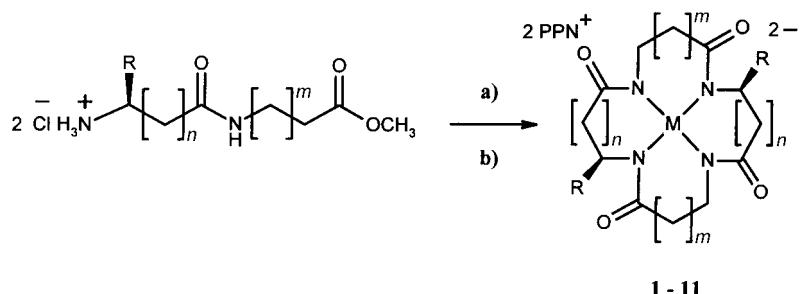
gruppe auf die Carbonylgruppe des benachbarten *trans*-koordinierten Dipeptidesters in **A**. Ob die Cyclisierung am planaren Komplex konzertiert verläuft, ist unklar, da die hypothetische Monoanion-Zwischenstufe **B** nicht isoliert wurde. Die Voraussetzung für eine derartige doppelte Kopf-Schwanz-Kondensation ist, daß die Dipeptidester im ersten Schritt *trans* an das Metall koordinieren. Es ist anzunehmen, daß die neutralen *trans*-Bis(dipeptidester)-Komplexe **A** mit den entsprechenden *cis*-Komplexen **A'** im Gleichgewicht stehen und während der Reaktion eine Isomerisierung zu den *trans*-Verbindungen stattfindet.<sup>[9]</sup> Mehrere neutrale *trans*-Bis(dipeptidester)-Komplexe **A** mit M = Pd konnten isoliert und der Komplex *trans*-[Pd(Gly-β-Ala(-H<sup>+</sup>)-OMe)<sub>2</sub>] durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden.<sup>[10]</sup> Die Freisetzung der Tetrapeptide **D** aus den Komplexen **C** gelingt mit gesättigter methanolischer HCl-Lösung nahezu quantitativ und wurde exemplarisch mit **8** durchgeführt (siehe Experimentelles).

[\*] Prof. Dr. W. Beck, Dipl.-Chem. K. Haas, Dipl.-Chem. W. Ponikwar<sup>[+]</sup>, Prof. Dr. H. Nöth<sup>[+]</sup>

Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Meiserstraße 1, D-80333 München  
Fax: (+49) 89-5902214  
E-mail: wbe@anorg.chemie.uni-muenchen.de

[+] Röntgenstrukturanalyse

[\*\*] Metallkomplexe von biologisch wichtigen Liganden, 99. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Professor W. Steglich und Herrn Dr. W. Spahl, München, danken wir für Massenspektren. – 98. Mitteilung: A. Böhm, B. Schreiner, N. Steiner, R. Urban, K. Sünkel, K. Polborn, W. Beck, Z. Naturforsch., im Druck.



Schema 2. Synthese der  $C_2$ -symmetrischen Cyclotetrapeptidkomplexe **1–11**. a)  $Na_2[PdCl_4]$ ,  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  oder  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $6NaOMe$ ,  $MeOH$ ,  $24\text{ h}$ ,  $65^\circ\text{C}$ ; b)  $[PPN]Cl$ ,  $H_2O$ .

Tabelle 1. Die gemäß Schema 2 synthetisierten  $C_2$ -symmetrischen Cyclotetrapeptidkomplexe.

Verb.	M	n	m	R	Zahl der Ringglieder
<b>1</b>	Pd	0	1	H	14
<b>2</b>	Pd	0	1	$CH_3$	14
<b>3</b>	Pd	0	1	$CH_2OH$	14
<b>4</b>	Pd	0	2	H	16
<b>5</b>	Pd	0	3	H	18
<b>6</b>	Pd	1	1	H	16
<b>7</b>	Ni	0	0	$CH_3$	12
<b>8</b>	Ni	0	1	H	14
<b>9</b>	Ni	0	1	$CH_3$	14
<b>10</b>	Ni	0	1	$CH(CH_3)_2$	14
<b>11</b>	Cu	0	1	H	14

Um die Grenzen der Methode zu ermitteln, setzten wir Dipeptidester aus  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Aminosäuren mit  $Pd^{II}$ ,  $Ni^{II}$  und  $Cu^{II}$  als Templat um (Schema 2, Tabelle 1).

Die Röntgenstrukturanalyse<sup>[11]</sup> von **1**· $8H_2O$ · $3CH_3CN$  ergab, daß das cyclische Tetrapeptid über die vier deprotonierten Amid-Stickstoffatome an das Metall gebunden ist, wobei das Palladiumzentrum und die N-Atome in einer Ebene liegen (Winkelsumme am Pd-Atom  $360^\circ$ ) (Abb. 1). Die

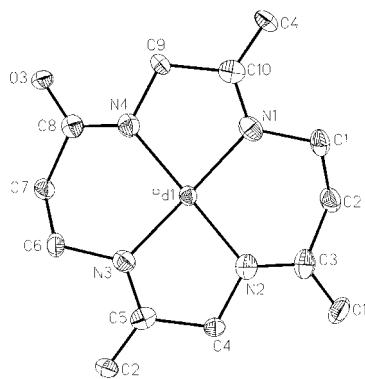


Abb. 1. Molekülstruktur eines Anions von **1** im Kristall. Ausgewählte Bindungsparameter: Pd1-N1 1.974(4), Pd1-N2 1.994(4), Pd1-N3 1.971(4), Pd1-N4 1.991(4), N1-C1 1.484(6), N1-C10 1.291(7), C1-C2 1.513(8), C2-C3 1.569(8), C3-O1 1.266(7) Å; N1-Pd1-N2 97.9(2), N2-Pd1-N3 83.2(2), N3-Pd1-N4 96.2(2), N4-Pd1-N1 82.7(2)°.

Anionen von **1** bilden im Kristallgitter Schichten, in denen die Carbonylgruppen über Wasserstoffbrückenbindungen mit zwischen den Anionen angeordneten Wassermolekülen ver-

knüpft sind (Abb. 2). Analog füllen die Acetonitrilmoleküle den Raum zwischen den  $PPN^+$ -Kationen aus.

Die orangefarbenen  $Ni^{II}$ -Komplexe **8–10** sind diamagnetisch, was für eine ebenfalls planare Anordnung der Stickstoffatome um das Metallzentrum spricht. Die Ergebnisse der Cyclisierungen lassen sich mit den Ionenradien der Metalle korrelieren: So gelingt die Kondensation von Dipeptidestern aus  $\alpha$ -Aminosäuren zum 12gliedrigen cyclischen Tetrapeptid nur an  $Ni^{II}$  (Ionenradius 63 pm), während die 16- und 18gliedrigen Cyclopeptide nur am „größeren“ Templat<sup>[12]</sup>  $Pd^{II}$  (Ionenradius 78 pm) entstehen. Alle in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen wurden durch Elementaranalysen, IR-,  $^1H$ -NMR-,  $^{13}C$ -NMR- und Massenspektren charakterisiert (Tabelle 2). Das Na-Salz des Komplex-Anions von **11** wurde schon früher direkt aus Cyclo-( $\beta$ -alanylglucyl- $\beta$ -alanylglucyl) erhalten;<sup>[13]</sup> cyclische  $\beta$ -Tetrapeptide wie **6** wurden von Seebach et al. beschrieben.<sup>[14]</sup>

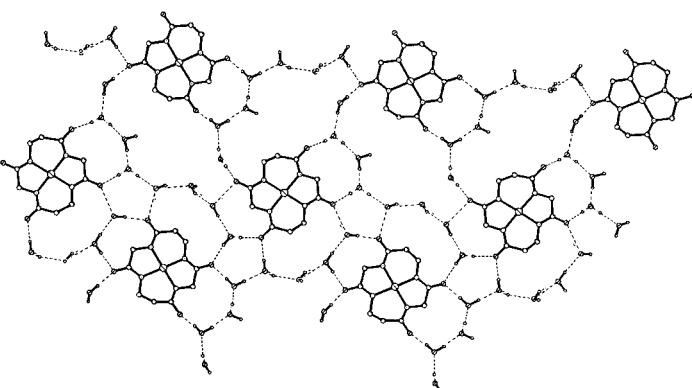


Abb. 2. Ausschnitt aus der durch die Anionen von **1** gebildeten Schichtstruktur.

Statt zweier Dipeptidester können auch Tetrapeptidester eingesetzt werden. Dies führt zu Komplexen wie **12**, die über die offenkettige Zwischenstufe **E** entstehen müssen (Schema 3).

Mit der hier beschriebenen Synthese von Cyclotetrapeptiden steht eine einfache Methode zur Verfügung, die weder eine Schutz- oder aktivierte Gruppe noch ein Kupplungsreagens erfordert und sich auch im Eintopfverfahren durchführen lässt. Auf eine starke Verdünnung des Reaktionsgemisches kann ebenfalls verzichtet werden. Wir übertragen die Methode derzeit auf weitere Metallionen. Außerdem soll untersucht werden, ob sich auch längere Peptidketten in einer Templat-gestützten Reaktion cyclisieren lassen.

### Experimentelles

Die Peptidesterhydrochloride wurden nach Standardmethoden hergestellt.<sup>[15]</sup>

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von **1–12**: 2 mmol Dipeptidesterhydrochlorid oder 1 mmol Tetrapeptidesterhydrochlorid und 1 mmol Metallsalz ( $Na_2[PdCl_4]$ ,  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  oder  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ ) wurden in 40 mL Methanol gelöst und tropfenweise mit 6 bzw. 5 mmol einer methanolischen Natriummethanolat-Lösung versetzt. Man erhitzte 24 h auf  $65^\circ\text{C}$  und gab

Tabelle 2. Spektroskopische Daten von **1–11** und **12**.<sup>[a]</sup>

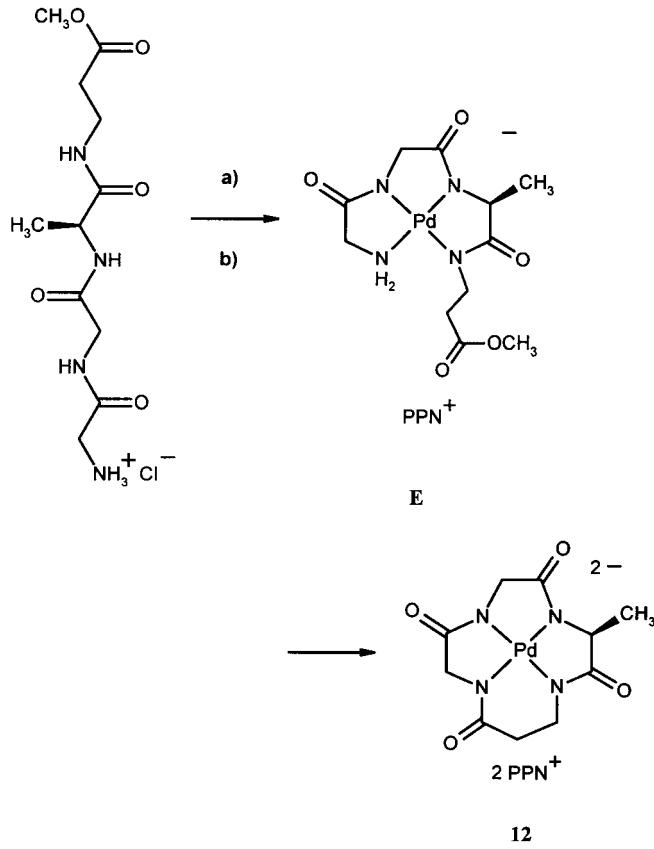
- 1:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.64\text{--}7.34$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 3.87 [s, 4H, Gly], 3.12 [ $\psi$ -t,  $^3J = 5.66$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 2.17 [ $\psi$ -t,  $^3J = 5.66$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 179.70$ , 173.56 [C=O], 58.31 [Gly], 43.40, 42.15 [ $\beta$ -Ala]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1568.7$  (vs), 1548.1 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–FIB): *m/z* (%): 358 (100) [M<sup>2-</sup>H], 896 (8) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 78 %
- 2:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.72\text{--}7.50$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 4.28 [q,  $^3J = 6.87$  Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)], 3.52 [ABCD-System, ddd,  $^2J_{AB} = 13.36$  Hz,  $^3J_{AC} = ^3J_{AD} = 3.95$  Hz, 2H, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH<sub>C</sub>H<sub>D</sub>CO], 2.85 [ddd,  $^2J_{AB} = 13.36$  Hz,  $^3J_{BC} = 12.35$  Hz,  $^3J_{BD} = 2.60$  Hz, 2H, H<sub>B</sub>], 2.36 [ddd,  $^2J_{CD} = 15.79$  Hz,  $^3J_{BC} = 12.35$  Hz,  $^3J_{AC} = 3.95$  Hz, 2H, H<sub>C</sub>], 2.20 [ddd,  $^2J_{CD} = 15.79$  Hz,  $^3J_{AD} = 3.95$  Hz,  $^3J_{BD} = 2.60$  Hz, 2H, H<sub>D</sub>], 1.35 [d,  $^3J = 6.87$  Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 182.81$ , 173.09 [C=O], 63.94 [CH(CH<sub>3</sub>)], 43.27 [CH<sub>2</sub>], 20.87 [CH(CH<sub>3</sub>)]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1562.2$  (vs), 1548.4 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–ESI): *m/z* (%): 387 (100) [M<sup>2-</sup>H], 926 (23) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 72 %
- 3:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.72\text{--}7.50$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 4.46 [dd,  $^3J = 7.51$  Hz,  $^3J = 3.25$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>OH], 3.95 [dd,  $^2J = 10.23$  Hz,  $^3J = 3.25$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH], 3.72 [dd,  $^2J = 10.23$  Hz,  $^3J = 7.51$  Hz, 2H, CHHCH<sub>2</sub>OH], 3.54 [ddd,  $^2J_{AB} = 12.36$  Hz,  $^3J_{AC} = ^3J_{AD} = 4.13$  Hz, 2H, H<sub>A</sub>], 2.91 [ddd,  $^2J_{AB} = 13.57$  Hz,  $^3J_{BC} = 12.36$  Hz,  $^3J_{BD} = 1.01$  Hz, 2H, H<sub>B</sub>], 2.39 [ddd,  $^2J_{CD} = 15.12$  Hz,  $^3J_{BC} = 12.36$  Hz,  $^3J_{AC} = 4.13$  Hz, 2H, H<sub>C</sub>], 2.24 [ABCD-System, ddd,  $^2J_{CD} = 15.12$  Hz,  $^3J_{AD} = 4.13$  Hz,  $^3J_{BD} = 1.01$  Hz, 2H, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH<sub>C</sub>H<sub>D</sub>CO], 1.15 und 1.16 [2s, 1.2H, OH]; <sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 175.45$ , 178.98 [C=O], 70.91 [CHCH<sub>2</sub>OH], 69.15 [CHCH<sub>2</sub>OH], 43.11, 42.83 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3429.6$  (vs, br.) [OH], 1570.6 (vs), 1541.9 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–ESI): *m/z* (%): 419 (100) [M<sup>2-</sup>H], 956 (22) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 62 %
- 4:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.74\text{--}7.53$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 4.02 [s, 4H, CH<sub>2</sub>], 3.17 [ $\psi$ -t,  $^3J = 6.44$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 2.52 [ $\psi$ -t,  $^3J = 6.44$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 1.70 [ $\psi$ -quint.,  $^3J = 6.44$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 180.81$ , 177.90 [C=O], 57.67 [CH<sub>2</sub>], 45.34 [NC<sup>2</sup>H<sub>2</sub>C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>CO], 36.93 [C<sup>3</sup>], 27.88 [C<sup>2</sup>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1565.7$  (vs), 1536.3 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–ESI): *m/z* (%): 387 (100) [M<sup>2-</sup>H], 925 (15) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 48 %
- 5:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.72\text{--}7.49$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 3.36 [s, 4H, CH<sub>2</sub>], 2.85 [ $\psi$ -t,  $^3J = 7.30$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 2.17 [ $\psi$ -t,  $^3J = 7.30$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 1.57 [ $\psi$ -quint.,  $^3J = 7.30$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 1.51–1.43 [m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO]; <sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 183.07$ , 181.74 [C=O], 49.97 [CH<sub>2</sub>], 46.86 [NC<sup>2</sup>H<sub>2</sub>C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>CO], 39.19 [C<sup>4</sup>], 31.57 [C<sup>2</sup>], 25.51 [C<sup>3</sup>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1578.6$  (vs), 1564.2 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; Ausb. 17 %
- 6:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.72\text{--}7.50$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 2.98 [m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 2.52 [m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 175.44$  [C=O], 42.80, 41.27 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1547.5$  cm<sup>-1</sup> [Amid-I]; MS (–ESI): *m/z* (%): 387 (100) [M<sup>2-</sup>H], 926 (5) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 78 %
- 7:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.71\text{--}7.50$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 4.18 [q, br.,  $^3J = 7$  Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)], 3.38 [d, br.,  $^2J = 12$  Hz, 2H, HCH], 3.10 [d, br.,  $^2J = 12$  Hz, 2H, HCH], 1.38 [d,  $^3J = 7$  Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1580.3$  (vs), 1586.6 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; Ausb. 21 %
- 8:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.73\text{--}7.51$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 3.59 [s, 4H, CH<sub>2</sub>], 2.83 [ $\psi$ -t,  $^3J = 5.89$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 2.05 [ $\psi$ -t,  $^3J = 5.89$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 179.65$ , 175.13 [C=O], 56.11 [CH<sub>2</sub>], 40.60, 38.90 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1568.0$  (vs), 1540.2 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–ESI): *m/z* (%): 311 (100) [M<sup>2-</sup>H], 848 (19) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 96 %
- 9:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.92\text{--}7.51$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 3.69 [q,  $^3J = 6.90$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)], 3.22 [ABCD-System, ddd, br.,  $^2J_{AB} = 12.73$  Hz,  $^3J_{AC} = ^3J_{AD} = 3.48$  Hz, 1H, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH<sub>C</sub>H<sub>D</sub>CO], 2.33 [ $\psi$ -t, br.,  $^2J_{AB} = ^3J_{BC} = 12.73$  Hz,  $^3J_{BD}$  nicht aufgelöst, 1H, H<sub>B</sub>], 2.23 [ddd,  $^2J_{CD} = 15.27$  Hz,  $^3J_{AC} = 4.15$  Hz,  $^3J_{BC} = 12.73$  Hz, 1H, H<sub>C</sub>], 1.96 [ddd, br.,  $^2J_{CD} = 15.27$  Hz,  $^3J_{BD} = 2.51$  Hz, 1H, H<sub>D</sub>], 1.19 [d,  $^3J = 6.90$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 183.28$ , 175.10 [C=O], 60.77, [CH(CH<sub>3</sub>)], 40.66, 39.93 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 21.06 [CH(CH<sub>3</sub>)]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1562.5$  (vs), 1541.0 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; Ausb. 94 %
- 10:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.75\text{--}7.43$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 4.07 [d,  $^3J = 3.06$  Hz, 2H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.22–3.19 [m, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CO], 2.34–2.26 [m, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>CO, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.09–1.97 [m, 4H,

NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO], 1.33 und 1.17 [2d,  $^3J = 6.89$  Hz, 6H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 181.45$ , 175.28 [C=O], 68.86 [CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 40.53, 40.41 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 34.34 [CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 20.98, 20.16 [CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1564.1$  (vs), 1541.1 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–FAB/mNBA): *m/z* (%): 395 (100) [M<sup>2-</sup>H], 932 (1) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 86 %

**11:** IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1575.3$  (vs), 1542.7 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; MS (–FAB, mNBA): *m/z* (%): 316 (100) [M<sup>2-</sup>H], 853 (3) [M<sup>2-</sup>PPN<sup>+</sup>]; Ausb. 37 %

**12:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.63\text{--}7.44$  [m, 60H, PPN<sup>+</sup>], 3.85 [q,  $^3J = 6.43$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)], 3.76 [d,  $^2J = 18.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>], 3.69 [d,  $^2J = 18.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>], 3.34–3.21 [m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>], 2.19 [t,  $^3J = 6.42$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 186.32$ , 181.66, 180.82, 178.65 [C=O], 55.70, 60.01 [2Gly], 51.32 [CH(CH<sub>3</sub>)], 46.58, 41.33 [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], 20.12 [CH(CH<sub>3</sub>)]; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1603.0$  (sh), 1587.4 (vs), 1566.7 cm<sup>-1</sup> (vs) [Amid-I]; Ausb. 45 %

[a] CD<sub>3</sub>OD als interner Standard, <sup>13</sup>C-Verschiebungen des Anions.



Schema 3. Metallgestützte Cyclisierung eines Tetrapeptidesters zu **12**. a) Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>], 5NaOMe, MeOH, 24 h, 65 °C; b) [PPN]Cl, H<sub>2</sub>O.

danach 2 mmol [PPN]Cl zu. Beim Versetzen mit Wasser fielen die Produkte **1–12** kristallin an.

Freisetzen des Cyclotetrapeptids aus **8**: Durch eine Lösung von 2 mmol **8** in 2 mL absolutem MeOH wurde bei Raumtemperatur HCl-Gas geleitet. Nach 15 min fiel das freie cyclische Peptid aus, das dreimal mit möglichst wenig absolutem MeOH gewaschen und anschließend getrocknet wurde. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD/CDCl<sub>3</sub> 8/2):  $\delta = 4.08$  (s, 4H, Gly), 3.69 (t,  $^3J = 5.28$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (t,  $^3J = 5.28$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3329.3$  (vs), 1646.1 (vs), 1548.0 cm<sup>-1</sup> (vs); MS (EI): *m/z* (%): 256 (100) [M<sup>+</sup>].

Eingegangen am 17. September 1997 [Z10937]

**Stichwörter:** Cyclopeptide · Kupfer · Nickel · Palladium · Peptide

- [1] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523.
- [2] U. Schmidt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 1034–1043.
- [3] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374–1389; C. M. Deber, V. Madison, E. R. Blout, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 106–112.
- [4] K. D. Kopple, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1345–1356; V. J. Hruby, *Life Sci.* **1982**, *31*, 189–199; F. Al-Obedi, A. M. del L. Castrucci, M. E. Hadley, V. J. Hruby, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2555–2561.
- [5] a) D. Seebach, O. Bezençon, B. Jaun, T. Pietzonka, J. L. Matthews, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 588–608; b) R. E. Shute, M. Kawai, D. A. Rich, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 685–693; c) U. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 295–304; U. Schmidt, J. Langner, *J. Peptide Res.* **1997**, *49*, 67, zit. Lit.
- [6] a) E. R. Blout, *Biopolymers* **1981**, *20*, 1901–1902; N. J. Manesis, M. Goodmann, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5331–5341; b) J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2040–2048; c) U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Gressner, J. Talbiersky, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3261–3264; d) L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2279–2282; S. A. Kabee, N. A. Solé, C. R. Johnson, D. Hudson, G. Barang, F. Albericio, *ibid.* **1993**, *34*, 1549–1552; e) W. F. De Grado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1295–1300; *ibid.* **1982**, *47*, 3258–3261; G. Ösapay, A. Profit, J. W. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6121–6124; G. Ösapay, J. W. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6046–6051; M. Xu, N. Nishino, H. Mihara, T. Fujimoto, N. Izumiya, *Chem. Lett.* **1992**, *191*–194; N. Nishino, M. Xu, H. Mihara, T. Fujimoto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1479–1482.
- [7] W. Beck, R. Krämer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1492–1493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1467–1469; R. Krämer, M. Maurus, K. Polborn, K. Sünkel, C. Robl, W. Beck, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1518–1526.
- [8] M. Wagatsuma, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1497–1502.
- [9] Siehe z.B.: P. Comba, T. W. Hambley, G. A. Lawrence, L. L. Martin, P. Renold, K. Varnagy, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 277–283.
- [10] K. Haas, E.-M. Ehrenstorfer-Schäfers, K. Polborn, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] Einkristalle von **1**·8H<sub>2</sub>O·3CH<sub>3</sub>CN wurden als große, farblose Prismen durch langsames Abkühlen einer gesättigten Lösung von **1** in Acetonitril erhalten. Monoklin, Raumgruppe *P2<sub>1</sub>/n* mit *Z* = 4. *M<sub>r</sub>* = 1703.0, Kristallgröße 0.3 × 0.23 × 0.2 mm<sup>3</sup>. Die Kristalle wurden mit Perfluoretheröl auf einen Glasfaden montiert und bei –80°Czentriert; alle Reflexe im Bereich 2θ = 2–58° wurden mit einem Siemens-P4-Diffraktometer mit CCD-Flächendetektor vermessen. *a* = 17.0397(3), *b* = 19.2297(3), *c* = 26.5244(4) Å, *β* = 102.14(1)°, *V* = 8497(1) Å<sup>3</sup>, *F*(000) = 3560, *μ* = 0.36 mm<sup>-1</sup>; *R*(int) = 0.0819, 15916 symmetrieunabhängige Reflexe, 10598 beobachtet mit *I* > 4σ(*I*); Verfeinerung: 1078 Variable, *R* = 0.068, *R<sub>w</sub>* = 0.119, GOF = 1.112, größte Restelektronendichte: 0.74 e Å<sup>-3</sup>; alle Rechnungen mit dem Programm SHELXL-97. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100954“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] N. F. Curtis, *Coord. Chem. Rev.* **1968**, *3*, 3–47; D. S. C. Black, A. J. Hartshorn, *ibid.* **1972**, *9*, 219–274; J. J. Christensen, D. J. Eatough, R. M. Izatt, *ibid.* **1974**, *74*, 351–384; D. H. Busch, N. A. Stephenson, *ibid.* **1990**, *100*, 119–154; P. Comba, N. F. Curtis, G. A. Lawrence, A. M. Sargeson, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4260–4267.
- [13] J. S. Rybka, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2784–2790; *ibid.* **1981**, *20*, 1453–1458.
- [14] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173–182.
- [15] M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, 2. Aufl., Springer, Berlin, **1994**; V. Dourtoglou, B. Gross, *Synthesis* **1984**, 572–574.

## Hoch enantioselektive Hydrierung einfacher Ketone mit PennPhos-Rh-Katalysatoren\*\*

Qiongzhong Jiang, Yutong Jiang, Dengming Xiao, Ping Cao und Xumu Zhang\*

Die Entwicklung neuer chiraler Liganden spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausweitung des Potentials übergangsmetallkatalysierter asymmetrischer Reaktionen.<sup>[1]</sup> Ein wichtiges Forschungsziel bei der asymmetrischen Katalyse ist, eine hohe Enantioselektivität und Aktivität auf synthetisch interessante Reaktionen zu übertragen. Dazu werden neue chirale Liganden entwickelt und Reaktionsbedingungen unter Einsatz dieser Liganden optimiert. Viele wirksame chirale Bisphosphane enthalten eine Diarylphosphangruppe als Schlüsselbaustein, die die sterischen und elektronischen Eigenschaften bestimmt.<sup>[1]</sup> Kürzlich beschrieben wir konformativ unflexible *endo*-2,5-Dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptane als neue chirale Strukturen. Wir zeigten, daß diese Monophosphane in einigen asymmetrischen Reaktionen<sup>[2]</sup> effektiver sind als die konformativ flexiblen 2,5-disubstituierten Phospholane, die für 1,2-Bis(phospholano)-benzol(DuPhos- und 1,2-Bis(phospholano)ethan(BPE)-Liganden<sup>[3]</sup> charakteristisch sind (Abb. 1). Wir berichten hier



Abb. 1. Strukturmerkmale in chiralen DuPhos- und BPE- sowie in starren Dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan-Komplexen.

über die Synthese von *P,P'*-1,2-Phenylenbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan) (PennPhos),<sup>[4]</sup> einer neuen Klasse von konformativ starren, chiralen Bisphosphanen. PennPhos enthält zwar einige Merkmale von DuPhos wie Elektronendonator-Eigenschaften und eine modulare Struktur, ist jedoch sterisch anspruchsvoller und starrer und bildet mit vielen Übergangsmetallen keine *C<sub>2</sub>*-symmetrischen Komplexe. PennPhos ist ein luftstabilier Feststoff und kann in großen Mengen aus billigen Substanzen hergestellt werden.

Wir widmeten der enantioselektiven Hydrierung einfacher Ketone als einem Prüfstein für stereoselektive, übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit PennPhos besondere Aufmerksamkeit. Die asymmetrische Hydrierung ist eine der effizientesten Methoden zur Synthese chiraler Alkohole, da

[\*] Prof. Dr. X. Zhang, Dr. Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao  
Department of Chemistry  
152 Davey Lab., The Pennsylvania State University  
University Park, PA 16802 (USA)  
Fax: (+1) 814-863-8403.  
E-mail: xumu@chem.psu.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch einen Camille and Henry Dreyfus New Faculty Award, einen ONR Young Investigator Award und einen DuPont Young Faculty Award sowie durch DuPont Agrochemical, Amoco und die Hoechst Celanese Corporation unterstützt. Wir danken der Johnson Matthey Inc. für die wertvollen Metalle, der Firma Supelco für die β-DEX-GC-Säule und Professor Tim Glass für hilfreiche Anregungen. PennPhos = *P,P'*-1,2-Phenylenbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan).