

- [3] a) A. J. Canty in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 9 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, Kap. 5; b) P. M. Maitlis, P. Espinet, M. J. Russell in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 6 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, Kap. 38.4; c) R. Usón, J. Forniés, *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, 28, 219; d) J. Browning, M. Green, J. L. Spencer, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 97.
- [4] Übersichtsartikel: a) M. J. Went, *Polyhedron* **1995**, 14, 465, zit. Lit.; b) A. J. Carty, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 113; siehe auch: R. S. Dickson, T. Simone, R. J. Parker, G. D. Fallou, *Organometallics* **1997**, 16, 1531; E. Lonattani, A. Lledós, J. Suades, A. Alvarez-Lorena, J. F. Piniella, *Organometallics* **1995**, 14, 1053.
- [5] a) E. Delgado, Y. Chi, W. Wang, G. Hogart, P. J. Low, G. D. Enright, S.-M. Peng, G.-H. Lee, A. J. Carty, *Organometallics* **1998**, 17, 2936; b) P. Blenkiron, G. D. Enright, P. J. Low, J. F. Corrigan, N. J. Taylor, Y. Chi, J.-Y. Saillard, A. J. Carty, *Organometallics* **1998**, 17, 2447; c) M. H. A. Benvenutti, M. D. Vargas, D. Braga, F. Grepioni, B. E. Mann, S. Naylor, *Organometallics* **1993**, 12, 2947, zit. Lit.
- [6] a) P. Rosa, P. Le Floch, L. Ricard, F. Mathey, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9417; b) Y. Miquel, A. Igau, B. Donnadieu, J. P. Majoral, L. Dupuis, N. Pirio, P. Meunier, *Chem. Commun.* **1997**, 279; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3504; c) W. Imhof, B. Eber, G. Huttner, C. Emmerich, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 447, 21; d) D. Montlo, J. Suades, F. Dahan, R. Matthieu, *Organometallics* **1990**, 9, 2933; e) E. Sappa, G. Pasquinelli, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio Camellini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 601.
- [7] a) M. A. Bennett, C. J. Cobley, E. Wenger, A. C. Willis, *Chem. Commun.* **1998**, 1307; b) A. Mahieu, Y. Miquel, A. Igau, B. Donnadieu, J. P. Majoral, *Organometallics* **1997**, 16, 3086; c) D. K. Johnson, T. Rukachaisirikul, Y. Sun, N. J. Taylor, A. J. Canty, A. J. Carty, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 5544.
- [8] a) R. Usón, J. Forniés, M. Tomás, B. Menjón, C. Fortuño, A. J. Welch, D. E. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 275; b) J. Forniés, M. A. Gómez-Saso, E. Lalinde, F. Martínez, M. T. Moreno, *Organometallics* **1992**, 11, 2873; c) I. Ara, J. R. Berenguer, E. Eguizabal, J. Forniés, E. Lalinde, A. Martín, F. Martínez, *Organometallics* **1998**, 17, 4578; d) J. R. Berenguer, L. R. Falvello, J. Forniés, E. Lalinde, M. Tomás, *Organometallics* **1993**, 12, 6; e) J. Forniés, E. Lalinde, A. Martín, M. T. Moreno, A. J. Welch, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 1333; f) I. Ara, L. R. Falvello, S. Fernández, J. Forniés, E. Lalinde, A. Martín, M. T. Moreno, *Organometallics* **1997**, 16, 5923.
- [9] I. Ara, Universidad di Zaragoza, persönliche Mitteilung.
- [10] a) M. I. Bruce, A. Catlow, M. G. Humphrey, G. A. Koutsantonis, M. R. Snow, E. R. T. Tiekink, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 338, 59, zit. Lit.; b) P. M. Maitlis, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 200, 161; c) E. A. Kelley, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, 167.
- [11] a) J. Albert, J. Granell, J. Sales, J. Xolans, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 379, 177; b) A. D. Ryabov, R. van Eldik, G. Le Borgne, M. Pfeffer, *Organometallics* **1993**, 12, 1386; c) J. P. Sutter, M. Pfeffer, A. De Cian, J. Fisher, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 11, 386; d) G. Zhao, Q.-G. Wang, T. C. W. Mak, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2253; e) J. Vicente, I. Saura-Llamas, J. Turpin, M. C. Ramirez de Avellano, P. G. Jones, *Organometallics* **1999**, 18, 2683.
- [12] a) C. Slugove, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6175; b) C. P. Casey, S. Chung, Y. Ha, D. R. Powell, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 265, 127; c) D. Huang, M. Olivan, J. C. Huffman, O. Eisenstein, K. G. Caulton, *Organometallics* **1998**, 17, 4700; d) C. S. Yi, N. Liu, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, *Organometallics* **1997**, 16, 3910; e) H. Werner, R. Wiedemann, P. Steiner, J. Wolf, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 127; f) A. C. Dema, C. M. Lukehart, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 264, 193; g) S. A. Benyunes, L. Brandt, A. Fries, M. Green, M. F. Mahon, T. M. Papworth, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 3785; h) A. C. Dema, C. M. Lukehart, A. T. McPhail, D. R. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7229; i) A. Furlani, M. V. Russo, A. C. Villa, A. G. Manfredotti, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 2154.
- [13] a) A. J. Carty, S. E. Jacobson, R. T. Simpson, N. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7254; b) A. J. Carty, D. K. Johnson, S. E. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5612; c) N. J. Taylor, S. E. Jacobson, A. J. Carty, *Inorg. Chem.* **1975**, 11, 2648; siehe auch: d) A. J. Carty, G. Hogarth, G. Enright, G. Frapper, *Chem. Commun.* **1997**, 1883.
- [14] a) A. Dormond, A. Dahchour, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 193, 321; b) R. Usón, J. Forniés, P. Espinet, E. Lalinde, P. G. Jones, G. M. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 288, 249, zit. Lit.
- [15] A. C. Albeniz, P. Espinet, Y.-S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7145, zit. Lit.
- [16] Kristallstrukturanalyse von **8** ($C_{74}F_{20}H_{36}P_3Pt_2$): orthorhombisch, Raumgruppe $Pca2_1$, $a = 23.197(2)$, $b = 14.068(2)$, $c = 23.264(2)$ Å, $V = 7591.8(11)$ Å³, $Z = 4$, $\mu = 3.83$ mm⁻¹, $T = 173(2)$ K. Insgesamt wurden 47379 Reflexe gemessen, davon waren 17225 unabhängig ($R(\text{int}) = 0.0534$). Verfeinerung gegen $R1 = 0.048$, $wR2 = 0.116$ und $S = 0.999$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-115339“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

α -Alkyl- α -amino- β -lactampeptide: Design, Synthese und konformative Eigenschaften**

Claudio Palomo,* Jesus M. Aizpurua,* Ana Benito, Regina Galarza, Uttam K. Khamrai, Jordi Vazquez, Beatriz de Pascual-Teresa, Pedro M. Nieto und Anthony Linden

Das Konzept, nach dem zwei benachbarte α -Aminosäuren in einem Peptid **1** (Abbildung 1) miteinander verknüpft werden, um eine einzelne Konformation zu stabilisieren, wurde in den frühen 80er Jahren von Freidinger et al.

[*] Prof. Dr. C. Palomo, Prof. Dr. J. M. Aizpurua, A. Benito, Dr. R. Galarza, Dr. U. K. Khamrai
Departamento de Química Orgánica
Universidad del País Vasco
Facultad de Química
Apdo 1072, E-20080 San Sebastián (Spanien)
Fax: (+349) 43-212-236
E-mail: qoppanic@sc.ehu.es
Dr. J. Vazquez
Departament de Química Orgànica
Universitat de Barcelona, Barcelona (Spanien)
Dr. B. de Pascual-Teresa
(Computeranalyse)
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica
Universidad San Pablo, Madrid (Spanien)
Dr. Pedro M. Nieto
(NMR-Spektroskopie)
Instituto de Investigaciones Químicas
Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja
Sevilla (Spanien)
Dr. A. Linden
(Röntgenstrukturanalyse)
Organisch-chemisches Institut der Universität
Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Universität des Baskenlandes (Projekte UPV 170.215-EA172/97 und 170.215-G47/98), vom Ministerio de Educacion y Cultura der spanischen Regierung (Projekt SAF-98-0159-CO2-01) sowie von der Gobierno Vasco (GV PI-123/98) gefördert. Wir danken dem CIEMAT (Spanien) für Computer-Rechenzeit und die Möglichkeit zur Nutzung der Einrichtungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

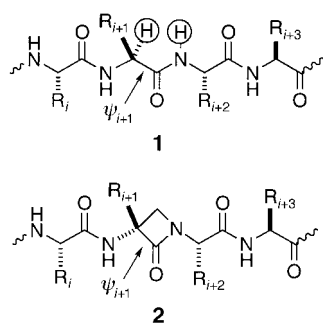


Abbildung 1. Der Ansatz zur Einführung von Konformationsbeschränkungen in Peptide durch die $C_{\alpha i+1}$ - N_{i+2} -Verknüpfung. Eine Methylenbrücke bewirkt die Beschränkung in **2**, und die R_{i+1} -Gruppe imitiert den ursprünglichen Rest des Stammpeptids **1**.

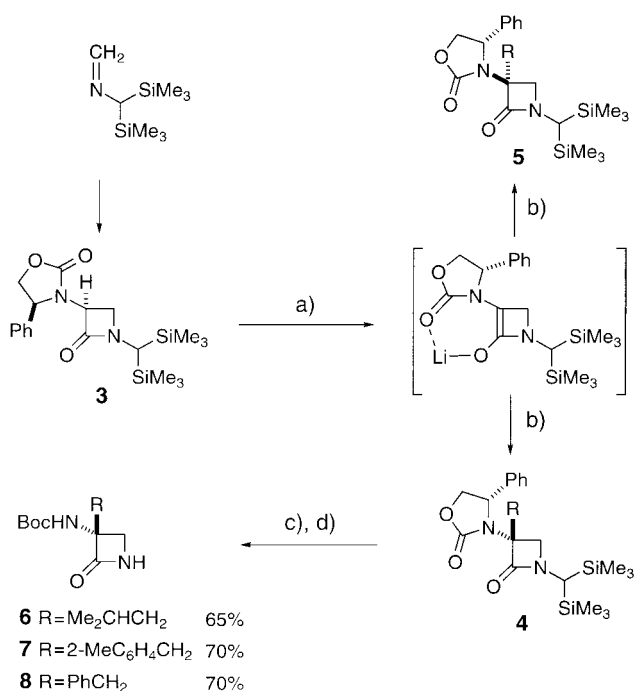
eingeführt.^[1] Seitdem wurden mehrere Lactampeptide unterschiedlicher Ringgröße sowie β -Schleifen-Mimetika hergestellt, entweder um die Konformation der Peptide zu kontrollieren und/oder als potentielle Pharmazeutika.^[2] Ungeachtet der bisherigen, bemerkenswerten Erfolge^[3] ist es doch nicht immer leicht, die optimale Struktur, die eine erwünschte Art der Konformationsbeschränkung hervorrufen wird, zuverlässig vorherzusagen.^[4] Es gibt verschiedene Gründe, β -Lactampeptide vom Typ **2** (Abbildung 1) als mögliche Kandidaten für β -Schleifen-Mimetika und/oder als vielversprechende Leitstrukturen für die pharmazeutische Wirkstoffsuche in Betracht zu ziehen:

- 1) Sie enthalten den starren Azetidin-2-on-Ring^[5] und damit den gleichen ψ_{i+1} -Torsionswinkel (120°) wie ideale Typ-II- und Typ-VI- β -Schleifen.^[6]
- 2) Sie weisen bezüglich der Stammpeptide **1** nur minimale strukturelle Abweichungen auf; der R_{i+1} -Substituent der ursprünglichen Gruppierung bleibt erhalten und erleichtert so die Erkennung durch Rezeptoren oder Enzyme.^[7]
- 3) Wegen des vorhandenen α,α -Disubstitutionsmusters wird erwartet, daß sie eine erhöhte Widerstandsfähigkeit sowohl gegenüber chemischer Hydrolyse als auch gegenüber enzymatischer Hydrolyse durch Proteasen aufweisen.^[8]

Allerdings ist der Zugang zu dieser Art von Lactampeptiden durch die schwierige Bildung von β -unsubstituierten β -Lactamen mit quartären Stereozentren in der C_{α} -Position erschwert.^[9] Insbesondere ist die asymmetrische α -Alkylierung eines 4-unsubstituierten 3-Aminoazetidin-2-ons – die geradlinigste Methode zur Bildung eines quartären Zentrums – bislang nicht gelungen.^[10] Der Hauptgrund dafür liegt wahrscheinlich im Fehlen einer effizienten Methode zur Herstellung eines geeigneten chiralen Bausteins.^[11] Vor

kurzem berichteten wir über die Synthese des β -Lactams **3**^[12] (siehe Schema 1), das eine entfernbare chirale Seitengruppe trägt, deren Stereozentrum sich nahe der α -Position des β -Lactamrings befindet. Wir berichten hier, daß dieser synthetische Baustein als neues und sehr nützliches β -Aminoalaninat-Äquivalent fungiert, das zum ersten Mal den Aufbau und die Untersuchung der β -Lactampeptide vom Typ **2** ermöglicht.

Nach Deprotonierung mit einer Base an der C3-Methinposition sollte **3** ein Enolat mit W-förmiger Struktur bilden (Schema 1). In diesem Fall sollte dessen Reaktion mit



Schema 1. Asymmetrische Synthese der 4-unsubstituierten 3-Alkyl-3-aminoazetidin-2-one **6–8**. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, -78°C ; b) R-X (5 Äquiv., siehe Tabelle 1), $-78^\circ\text{C} \rightarrow$ Raumtemperatur, 12 h; c) Li, NH_3 , THF, dann $(\text{Boc})_2\text{O}$; d) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, dann NaHCO_3 . Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl. Zur Synthese von **3** siehe Lit. [12].

Alkylhalogeniden an der dem Phenylsubstituenten gegenüberliegenden Enolatseite stattfinden, und ein gewisses Maß an Diastereoselektivität sollte registriert werden. Die Reaktion repräsentativer Alkylhalogenide mit dem Lithiumenolat von **3** verlief wie erwartet und lieferte die Produkte **4/5** mit guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten. Nach den in Tabelle 1 aufgeführten Daten hängen die erzielten Diaste-

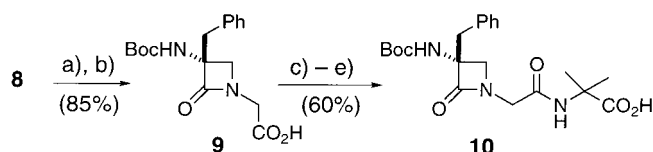
Tabelle 1. Asymmetrische Alkylierung von **3**.^[a]

R-X	4:5 ^[b]	Ausb. an 4 [%]	Schmp. [$^\circ\text{C}$]	$[\alpha]_D^{25}$
$\text{CH}_3\text{-I}$	70:30	— ^[c] (4a)	Öl	—
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Br}$	80:20	40 (4b)	Öl	+ 82.1 ^[d]
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-Br}$	91:9	62 (4c)	99–100	– 26.8 ^[d]
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{-Br}$	> 98:2	70 (4d)	111–112	– 16.8
$2\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-Br}$	> 98:2	80 (4e)	152–153	+ 32.1
$\text{PhCH}_2\text{-Br}$	> 98:2	90 (4f)	168–169	+ 21.5

[a] Die Reaktionen wurden in THF mit 4×10^{-3} mol β -Lactam und einem LDA/3/RX-Verhältnis von 1.5:1:5.0 durchgeführt. [b] $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch (300 MHz) aus dem ungereinigten Reaktionsgemisch bestimmt. [c] Nicht isoliert. Die Ausbeute an Isomergemisch **4/5** betrug 65%. [d] An durch HPLC getrennten, analytisch reinen Proben gemessen.

reomerenverhältnisse von der Art des eingesetzten Alkylhalogenids ab, aber nur Allyl- und Benzylhalogenide führen zur Bildung von **4** als nahezu einzigem Diastereomer. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktionen wurde als einheitlich angenommen. Dies wurde durch die Hydrogenierung der Doppelbindung in **4d** unter Bildung von **4b** bestätigt, das mit dem auf direktem Wege hergestellten **4b** identisch war. Die (*R*)-Konfiguration an der *Ca*-Position der Hauptprodukte **4** wurde durch Einkristall-Röntgenstrukturanalysen von **4b** und **4f** bestimmt. Schließlich führte die Abspaltung der Schutzgruppen an den Carbamat- und Azetidinon-Stickstoffatomen nach unserer Methode^[12] zu den erwünschten α -Alkyl- β -aminoalanin-Äquivalenten **6–8** in guten Gesamtausbeuten.

Mit der Synthese dieser Verbindungen wurde eine Vielzahl von α,α -disubstituierten β -Lactampeptiden zugänglich, die Einblicke in die Vorzugskonformationen dieser Verbindungen gewährten. So lieferte die N-Alkylierung von **8** mit Benzylbromacetat nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe das Boc-Phe-Gly-Dipeptidanalogen **9** (Schema 2). Die Kupplung von **9** mit α -Aminoisobuttersäureben-



Schema 2. Synthese des Boc-Tripeptids **10**. a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, Cs_2CO_3 ; b) H_2 , Pd/C; c) Cyanurfluorid, Pyridin; d) $\text{H}_2\text{NCMe}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, *N*-Methylpyrrolidin; e) H_2 , Pd. Bn = Benzyl.

zylester (AibOBn) nach dem Verfahren von Carpino et al.^[13] und anschließende O-Debenzylierung lieferten das Tripeptid **10** (Schmp. 183–185 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +89.7$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.24$)).

Die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **10**^[14] ergab pro asymmetrischer Einheit zwei symmetrieunabhängige Moleküle mit sehr ähnlichen Konformationen (Tabelle 2, Abbildung 2a), für deren intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sich ein S(10)-Graphensatz^[15] aufstellen läßt. Äußerst bemerkenswert war, daß jedes Konformer von **10** intramolekulare N–H...O-Wasserstoffbrückenbindungen aufwies, die ein β -Schleifen-Motiv bildeten, das relativ gut zu den Strukturparametern einer leicht deformierten Typ-II- β -Schleife paßte. Schließlich bestätigten eine hochaufgelöste Strukturanalyse von **10** durch ^1H -NMR-Spektroskopie

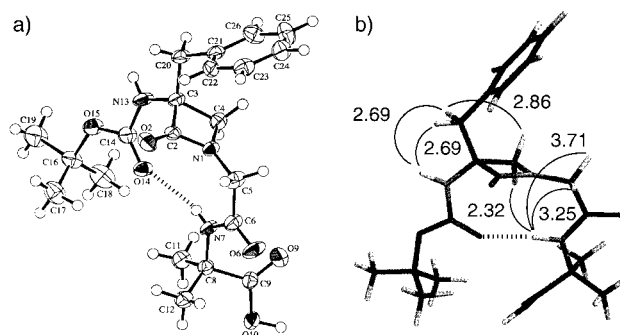


Abbildung 2. Die Typ-II- β -Schleifen-Konformation von **10**. a) ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur (nur die Struktur eines der beiden symmetrieunabhängigen Moleküle in der Elementarzelle ist gezeigt). b) Aus dem ^1H -NMR-Spektrum abgeleitete Konformation (in CDCl_3 , $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, 20 °C). Repräsentative Interprotonenabstände [Å] sind angegeben.

(500 MHz, CDCl_3 , NOESY, ROESY)^[16] und Molecular-Modeling-Studien^[17] das Vorliegen einer sehr stabilen Typ-II- β -Schleifen-Konformation bei 20 °C (Tabelle 2, Abbildung 2b).

Wir haben eine neue Familie von Molekülgerüsten entwickelt, die den Weg zu neuen Peptidmimetika mit zweifachem Eigenschaftsprofil eröffnet, in denen die biologische Aktivität von β -Lactamen und die zahllosen bioaktiven Eigenschaften von konformativ eingeschränkten Oligopeptiden kombiniert sind.

Eingegangen am 12. März 1999 [Z13156]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3056–3058

Stichwörter: Alkylierungen • Konformationsanalyse • Lactame • Peptide • Peptidmimetika

- [1] a) R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, J. R. Brooks, R. Saperstein, *Science* **1980**, 210, 656–658; b) D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1985**, 392–396.
- [2] a) C. Toniolo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 35, 287–300; b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303–1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1244–1267; c) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780–1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699–1720; d) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 1–19.
- [3] M. S. Wolfe, D. Dutta, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 654–663, zit. Lit.
- [4] Eine wohlbekannte Methode zur Bildung von Typ-I- und Typ-II- β -Schleifen ist beispielsweise der Einbau von L-Prolin als zweite der vier

Tabelle 2. Kristall- (Röntgenstrukturanalyse), Lösungs- (NMR) und theoretische Strukturdaten (RHF/3–21G) von **10**.

	$(\phi_1, \psi_1); (\phi_2, \psi_2)$ [°]	C=O...HN [Å]	=O...N [Å]	=O...H-N [°]
ideale Typ-II- β -Schleife	(–60.0, 120.0); (80.0, 00.0)	1.8–2.5	–	ca. 160
Kristallstruktur ^[a]	(–40.9, 122.5); (100.5, –2.1)	2.32	3.05	164
Kristallstruktur ^[a]	(–47.1, 122.5); (104.5, –13.7)	2.37	3.12	167
NMR ^[b]	(–41.7, 114.6); (132.9, –59.5)	1.81	2.68	136
RHF/3–21G ^[c]	(–46.2, 122.0); (116.2, –31.1)	2.04	2.98	155

[a] Zwei symmetrieunabhängige Moleküle in der Elementarzelle. [b] Gemessen in CDCl_3 ($10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$).^[16] [c] Die relative Energiedifferenz zwischen der β -Schleife und den γ -Schleifen-Konformeren von **10** wurde zu $9.91 \text{ kcal mol}^{-1}$ abgeschätzt (die gestreckte Konformation konnte nicht als wirkliches Energieminimum charakterisiert werden). Dieser Wert wurde mit einer Monte-Carlo-Zufallssuche unter Verwendung des Amber-Kraftfelds und des Lösungsmodells GB/SA berechnet, gefolgt von einer vollständigen RHF/3–21G-Optimierung der relativen Energien und Strukturparameter. Das Amber-Kraftfeld wurde so wie in MacroModel (Version 5.5)^[17] implementiert verwendet.

- Aminosäurereste: T. S. Haque, J. C. Little, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6975–6978, zit. Lit.
- [5] Für eine umfassende theoretische Studie über die Struktur von Azetidin-2-onen siehe: a) E. Sedano, J. M. Ugalde, F. P. Cossio, C. Palomo, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1988**, *166*, 481–486; b) J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz, F. García-Blanco, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 353–362.
- [6] Zur Klassifikation von β -Schleifen (β -turns) siehe: a) J. S. Richardson, *Adv. Protein Chem.* **1981**, *34*, 167–339; b) C. M. Wilmot, J. M. Thornton, *Protein Eng.* **1990**, *3*, 479–493.
- [7] U. Sreenivasan, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 256–263.
- [8] Z. Wu, G. I. Georg, B. E. Cathers, J. V. Schloss, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 983–986.
- [9] Übersicht: J. Backes in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Band E 16B (Hrsg.: E. Müller, O. Bayer), Thieme, Stuttgart, **1991**, S. 31.
- [10] Zur asymmetrischen α -Alkylierung von β -substituierten β -Lactamen siehe: I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383–398.
- [11] B. Alcaide, A. Rodriguez-Vicente, M. A. Sierra, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 163–166.
- [12] C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, R. Galarza, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1432–1441.
- [13] L. A. Carpino, E.-S. M. E. Masour, D. Sadat-Aalae, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2611–2614.
- [14] Kristallstrukturdaten von **10**: $C_{21}H_{29}N_3O_6$, $M_r = 419.47$, triklin, Raumgruppe $P1$, $a = 9.912(2)$, $b = 11.953(2)$, $c = 9.904(1)$ Å, $\alpha = 96.46(1)$, $\beta = 102.87(1)$, $\gamma = 83.31(1)^\circ$, $V = 1131.6(3)$ Å³, $Z = 2$, $\rho = 1.231$ g cm⁻³, Kristallabmessungen $0.15 \times 0.28 \times 0.43$ mm, $T = -100^\circ\text{C}$, Rigaku-AFC5R-Diffraktometer, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å), $\mu = 0.0906$ mm⁻¹, $\omega/2\theta$ -Scans, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$, alle 5485 gemessenen Reflexe waren unabhängig. Die Verfeinerung von 563 Parametern unter Verwendung von 4359 beobachteten Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$ ergab $R = 0.0402$, $wR = 0.0339$, $S = 1.476$ und $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19$ e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-113857 (**10**), CCDC-113858 (**4b**) und CCDC-113859 (**4f**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] Detaillierte Informationen zur Definition von Graphensätzen siehe: J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimon, N.-L. Chang, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1689–1708; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1555–1573.
- [16] Die Interprotonenabstände wurden unter Verwendung eines Full-relaxation-matrix-Ansatzes (MARGIGRAS+) mit Daten aus den NOESY- und ROESY-NMR-Experimenten bei Mischungszeiten von 200 und 400 ms berechnet. Die Konformation in Lösung wurde durch eingeschränkte Kraftfeldrechnung unter Verwendung der SYBYL-Software und des TRIPOS-Kraftfeldes energieminiert; siehe: a) B. A. Borgias, T. L. James, *J. Magn. Reson.* **1990**, *87*, 475–487; b) M. Clark, R. D. Cramer III, N. Van Opdenbosch, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 982–1012.
- [17] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467; *Gaussian 94*, revision C.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. 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. Nanayakkara, 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. Defress, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.

Hydrogenolyse von Trimethylsilylenolethern unter Verwendung eines sauren Rutheniumdiwasserstoff-Komplexes als Katalysator**

Yoshiaki Nishibayashi, Izuru Takei und Masanobu Hidai*

Seitdem 1984 erstmals ein Wolframkomplex mit einem η^2 -gebundenen H_2 -Liganden (Kurzform $\text{W}(\eta^2\text{-H}_2)$) von Kubas et al. beschrieben wurde,^[1] sind die Strukturen und Eigenschaften vieler derartiger Komplexe beschrieben worden.^[2, 3] Diese Komplexe ermöglichen einfach und elegant die heterolytische Aktivierung des gebundenen molekularen Wasserstoffs. Die heterolytische Spaltung erfolgte dabei ursprünglich durch Basen.^[2, 3] Dies führte zu einer systematischen Untersuchung des Einflusses von Liganden auf die Reaktivität des koordinierten Wasserstoffs und zur Synthese von extrem sauren $\text{M}(\eta^2\text{-H}_2)$ -Komplexen.^[2, 3] Doch es wurden nur wenige Reaktionen beschrieben, in denen eine durch saure $\text{M}(\eta^2\text{-H}_2)$ -Komplexe katalysierte Heterolyse von H_2 stattfindet.^[3f, 4–7] Kürzlich konnten wir unter milden Bedingungen Ammoniak herstellen, indem wir an Wolfram gebundenen Distickstoff unter Verwendung eines sauren $\text{Ru}(\eta^2\text{-H}_2)$ -Komplexes protonierten.^[8] Dies veranlaßte uns, eine Reaktion zu entwickeln, in der die heterolytische Spaltung von H_2 durch einen sauren $\text{Ru}(\eta^2\text{-H}_2)$ -Komplex katalysiert wird.

Die Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung ungesättigter Verbindungen ist eine Standardreaktion in der präparativen organischen Chemie.^[9] Der Wilkinson-Komplex, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, ist wahrscheinlich der im Labor am häufigsten verwendete Katalysator für homogene Hydrierungen von C-C-Doppelbindungen.^[9] Beispielsweise werden Trimethylsilylenolether in Gegenwart von $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ unter H_2 (1 atm) in die gesättigten Trimethylsilyl ether überführt.^[10, 11] Hierbei wird H_2 an die C-C-Doppelbindung addiert. Dagegen führt die Verwendung eines sauren $\text{Ru}(\eta^2\text{-H}_2)$ -Komplexes als Hydrierungskatalysator zur Hydrogenolyse der Si-O-Bindung. Bei dieser Reaktion wird H_2 am Metallzentrum heterolytisch in H^+ - und H^- -Ionen gespalten, die auf das Enol-Sauerstoffatom^[12] bzw. das Siliciumatom unter Bildung von Me_3SiH und einem Keton übertragen werden. Wir beschreiben hier erste Ergebnisse unserer Arbeiten über diese neuartige katalytische Reaktion.

Die Umsetzung von 1-(Trimethylsilyloxy)cyclohex-1-en **1a** mit H_2 (1 atm) in Gegenwart von $[\text{RuCl}(\text{dppe})_2]\text{OTf}$ **2**

[*] Prof. Dr. M. Hidai, Dr. Y. Nishibayashi, I. Takei
Department of Chemistry and Biotechnology
Graduate School of Engineering
University of Tokyo
Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656 (Japan)
Fax: (+81) 3-5841-7265
E-mail: hidai@chembio.t.u-tokyo.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Grant-in-Aid for Specially Promoted Research (09102004) vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. Wir danken Dai Masui und Shin Takemoto für die Unterstützung bei der NMR-Analyse.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.