

wässriger HCl (1 M, 5 mL) gestoppt. Standardaufarbeitung und Filtration über Kieselgur ergaben reine α,β -ungesättigte Ester **2** (> 98 %).

Eingegangen am 24. Januar 2000 [Z14593]

- [1] *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2 (Hrsg.: S. Patai), Interscience, New York, **1968**.
- [2] Neuere Übersichten zur Synthese von α,β -ungesättigten Estern: a) A. S. Franklin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2451–2465; b) Y. Shen, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 584–592.
- [3] a) V. J. Patil, U. Mävers, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1281–1284; b) A. Spinella, T. Fortunati, A. Soriente, *Synlett* **1997**, 93–94, zit. Lit.; c) Y. Shen, Y. Xin, J. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6119–6120; d) Y. Shen, Y. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 513–514.
- [4] a) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815–6821; b) K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934–1939; c) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105–4108; d) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.
- [5] a) M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixants, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7449–7452; b) M. Beller, T. H. Riermeier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 635–638.
- [6] a) A. C. Guevel, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 465–472; b) J. T. Welch, R. W. Herbert, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4782–4784; c) B. Chenera, C. Chuang, D. J. Hart, C. Lai, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2018–2029; d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lecea, C. López, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2498–2503.
- [7] a) K. Tamooka, A. Nagasawa, S. Wei, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8895–8898; b) K. Tamooka, A. Nagasawa, S. Wei, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8899–8900.
- [8] a) A. R. Katrizky, D. Feng, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 715–720; b) M. Perisamy, U. Radhakrishnan, C. Rameshkumar, J. Brunet, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1623–1626.
- [9] a) B. M. Trost, J. R. Parquette, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1579–1681; b) R. Tanikaga, K. Miyashita, N. Ono, A. Kaji, *Synthesis* **1982**, 131–132; c) K. Tanaka, H. Uneme, N. Ono, A. Kaji, *Chem. Lett.* **1979**, 1039–1040.
- [10] Eine der größten Schwierigkeiten bei der Synthese von α,β -ungesättigten Estern durch Wittig-Reaktion ist die Stereokontrolle: B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927.
- [11] Die Synthese von α,β -ungesättigten Estern durch Peterson-Eliminierung ist dadurch begrenzt, dass lediglich nicht enolisierbare Carbonylverbindungen und *tert*-Butyl-bis(trimethylsilyl)acetat eingesetzt werden können; siehe Lit. [6d].
- [12] J. Castells, F. López-Calahorra, Z. Yu, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13765–13774.
- [13] J. M. Concellón, P. L. Bernad, J. A. Perez-Andrés, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2528–2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2384–2386.
- [14] Neuere Übersichten zur Anwendung von SmI_2 in der organischen Synthese: a) A. Krief, A. M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745–777; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321–3354.
- [15] Zur GC-MS-Analyse wurden HP-5MS- (60 m) und/oder DB-5MS-Kapillarsäulen (30 m) eingesetzt.
- [16] Die Kopplungskonstanten zwischen den olefinischen Protonen der Verbindungen **2a** und **2d** betrugen 15.7 bzw. 16.3 Hz, was mit gemittelten Literaturwerten für J_{trans} in Einklang ist.
- [17] N. Asao, T. Ueyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4173–4180.
- [18] O. Piva, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13687–13696.
- [19] Die Kondensation der Bromsterenolate mit Aldehyden ergibt selbst bei niedrigen Temperaturen ein Gemisch aus den Verbindungen **1** und den entsprechenden α,β -Epoxyestern (Darzens-Reaktion).
- [20] Auch bei anderen SmI_2 -Reaktionen wurden ähnliche Modelle von Sechsring-Übergangszuständen zur Erklärung der Selektivität herangezogen: a) G. A. Molander, J. B. Etter, P. W. Zinke, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 453–463; b) D. Urban, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2507–2516.
- [21] Wurden diese Reaktionsmischungen mit D_2O hydrolysiert, konnte kein Einbau von Deuterium in die isolierten α -Hydroxyester nachgewiesen werden.
- [22] Die Kopplungskonstanten zwischen den olefinischen Protonen der Verbindungen **4a**, **4b** und **4c** wurden zu 14.9, 15.3 bzw. 15.2 Hz bestimmt – in Einklang mit gemittelten Literaturwerten für J_{trans} .

Kohlenhydratderivate im Wirkstoffdesign am Beispiel von cyclischen α_v -selektiven RGD-Peptiden**

Elisabeth Lohof, Eckart Planker, Christian Mang, Fred Burkhart, Michael A. Dechantsreiter, Roland Haubner, Hans-Jürgen Wester, Markus Schwaiger, Günther Hölzemann, Simon L. Goodman und Horst Kessler*

Die Verbesserung der Pharmakokinetik und -dynamik unter Erhaltung der Aktivität und Selektivität von Wirkstoffen ist eine wichtige Aufgabe moderner Pharmaforschung. Kohlenhydrate haben in der Entwicklung neuer Wirkstoffe ein Potential, das bisher bei weitem noch nicht ausgeschöpft wurde. Wir möchten hier zeigen, dass die Eigenschaften von Peptiden durch Modifikationen mit Kohlenhydratderivaten in positiver Weise beeinflusst werden können. Zuckerderivate können im Peptidrückgrat und/oder in Seitenketten eingebaut werden. Beide Möglichkeiten und ihr unterschiedlicher Einfluss auf Struktur und Wirkung werden am Beispiel von biologisch aktiven, cyclischen RGD-Peptiden im Folgenden beschrieben.

Bereits in früheren Arbeiten demonstrierten wir, dass sich durch den Einbau von Zuckeramino-säuren (*sugar amino acid*, SAA) die Konformation von cyclischen Peptiden vorhersagbar formen lässt.^[1] Nun gehen wir einen Schritt weiter und zeigen erstmalig, wie man dieses Wissen nutzen kann, um hochaffine Peptidwirkstoffe zu erhalten. Als Leitstruktur zur Derivatisierung des RGD-Motivs dient das cyclische Penta-peptid *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-), das selektiv an $\alpha_v\beta_3$ -Integrine bindet.^[2] Die Integrine befinden sich auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen und spielen bei Zell-Matrix-Wechselwirkungen und in der Tumorgenese eine entscheidende Rolle. Dies weckte das pharmakologische Interesse an $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten, insbesondere hinsichtlich der Blockade der tumorinduzierten Angiogenese.^[2] Im Verlauf eines ausgedehnten Screenings von Peptidmimetika^[2c] stießen wir auf das cyclische Peptid *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)Val-)^[3], das unter der Bezeichnung EMD121974 von der Firma Merck KGaA zurzeit in der klinischen Phase II als Tumorthapeutikum getestet wird.

[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dr. E. Lohof, E. Planker, C. Mang, Dr. F. Burkhart, Dr. M. A. Dechantsreiter
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13210
E-mail: kessler@ch.tum.de

Dr. R. Haubner, Dr. H.-J. Wester, Prof. Dr. M. Schwaiger
Nuclearmedizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22, 81675 München (Deutschland)
Dr. G. Hölzemann, Dr. S. L. Goodman
Merck KGaA, Präklinische Forschung
Frankfurter Straße 250, 64271 Darmstadt (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Sander-Stiftung unterstützt. Die Autoren danken M. Urzinger, B. Cordes, M. Kranawetter, M. Wolff und A. Zeller für die technische Assistenz.

Frühere Versuche, RGD-Peptide durch Kohlenhydrate zu derivatisieren, führten zu einer Abnahme ihrer biologischen Aktivität.^[4] Entsprechend den Anforderungen des Rezeptors an den Liganden wurde nun eine strukturell modifizierte Zuckeramino­säure, welche die beiden Aminosäurereste D-Phe-Val ersetzen soll, in die Sequenz des Cyclopeptids eingebaut (Abbildung 1). Aus Untersuchungen über die Struktur-Wirkungs-Beziehung der Leitstruktur ist bekannt,

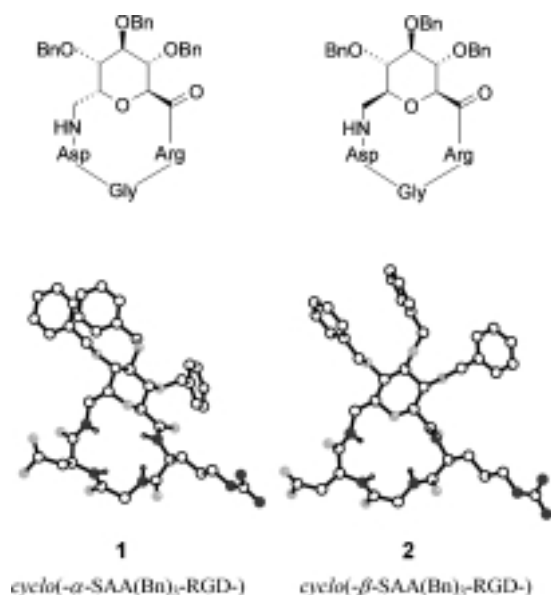


Abbildung 1. Die benzylierte Zuckeramino­säure SAA, integriert als Gerüst­mimetikum in die cyclischen RGD-Peptide **1** und **2**. Die Konformationen in DMSO wurden durch NMR-Spektroskopie und Moleküldynamik-Rechnungen aufgeklärt.^[7]

dass der hydrophobe Charakter des Phenylalanins aktivitäts­steigernd wirkt^[2d] und dass die Rückgratkonformation der Reste D-Phe-Val ähnlich einer β II'-Schleife sein sollte, um die pharmakophore Sequenz RGD in eine geknickte, $\alpha_v\beta_3$ -selektive Anordnung zu zwingen (Abbildung 2).^[2, 3] Beide Anforderungen erfüllt die neue Zuckeramino­säure,^[5] deren Struktur aus Abbildung 1 zu ersehen ist: Sie ist ein hydrophobes β -Schleifenmimetikum. Peptide mit beiden SAA-Anomeren^[5] wurden synthetisiert (Abbildung 1, **1** und **2**), ihre Strukturen NMR-spektroskopisch aufgeklärt und ihre biologische Aktivität untersucht.^[2d]

Die SAA-modifizierten Cyclopeptide zeigen wie erhofft eine hohe $\alpha_v\beta_3$ -Aktivität von $IC_{50} = 150$ nM (**1**) bzw. 25 nM (**2**) (Tabelle 1). Unerwartet dagegen ist die ebenso hohe Aktivität von **2** gegenüber dem $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor ($IC_{50} = 13.4$ nm). Charakteristisch für $\alpha_{IIb}\beta_3$ -selektive Antagonisten ist die gestreckte RGD-Anordnung (Abbildung 2).^[6] Strukturanalyse und Dynamiksimulationen^[7] der beiden SAA-Peptide erklären den Sachverhalt: Während die Konformation der α -Verbindung ähnlich der Leitstruktur ist, d. h. die für $\alpha_v\beta_3$ -Selektivität typische geknickte Form annimmt, steht das β -SAA-Peptid **2** in konformativer Hinsicht zwischen $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Antagonisten. Unterschiede zeigen sich auch im dynamischen Verhalten beider Verbindungen. Im Unterschied zum α -SAA-Peptid **1** weist das β -SAA-Peptid **2** eine ausgeprägtere Flexibilität auf, die der Struktur in Lösung sowohl die

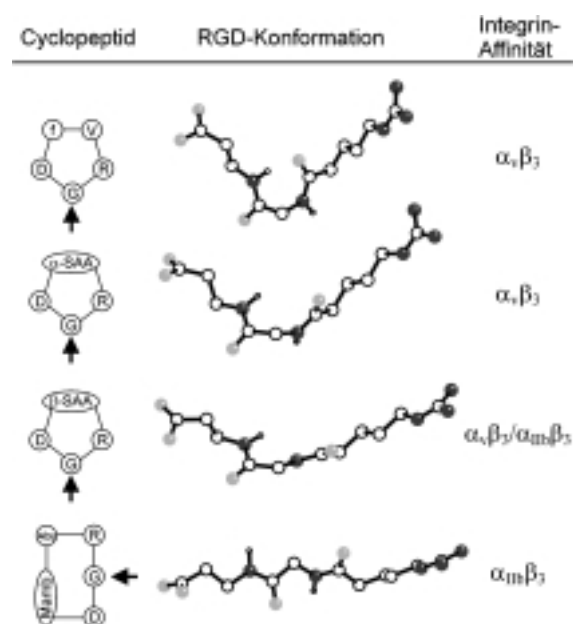


Abbildung 2. Struktur-Wirkungs-Beziehung cyclischer RGD-Peptide. Die RGD-Konformation der α - (**1**) und der β -Verbindung (**2**) sind typischen $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Antagonisten gegenübergestellt, dem Leitpeptid *cyclo(-RGDfV-)* und der Verbindung *cyclo(-D-Abu-NMeArg-Gly-Asp-Mamb-)* (Abu = α -Aminobuttersäure, Mamb = *m*-(Aminomethyl)benzoesäure).^[6] Der Blick auf die pharmakophore RGD-Einheit (Mitte) ist parallel zur Ringe­ebene der Cyclopeptide (die Blickrichtung ist in der linken Spalte jeweils durch einen Pfeil markiert).

Tabelle 1. Inhibierungsverhalten der verschiedenen RGD-Peptide bezüglich der Bindung von Vitronectin an den isolierten $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor sowie der Bindung von Fibrinogen an den isolierten $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor. Als Standard gilt das lineare Peptid GRGDSPK.

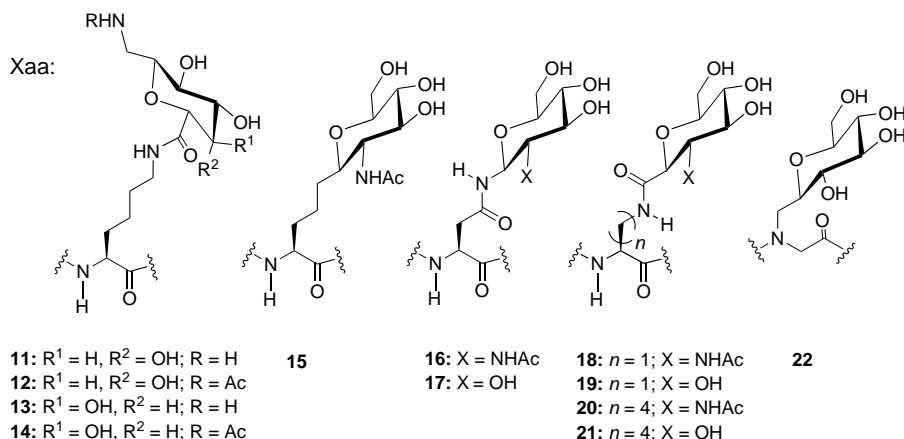
Verbindung	IC_{50} [nm]		
	$\alpha_v\beta_3$	$\alpha_{IIb}\beta_3$	$\alpha_v\beta_5$
GRGDSPK	210	1700	> 10000
<i>cyclo(-RGDfV-)</i>	2.5	8000	320
1	150	720	935
2	25	13.4	> 10000
11	55	> 10000	2750
12	0.8	1910	24.7
13	15	450	> 10000
14	21	5000	970
15	30	> 10000	1000
16	5.9	> 10000	4000
17	6.9	6000	6000
18	2.7	6000	480
19	15	> 10000	6000
20	1.4	> 10000	> 10000
21	1.0	> 10000	610
22	1.8	7300	260

geknickte als auch die gestreckte Konformation zugänglich macht. Die Struktur kann sich daher leicht beiden Rezeptortaschen anpassen: Hohe Aktivität gepaart mit dem Verlust der Selektivität ist die Folge.

Eine weitere Möglichkeit, das Leitpeptid mit Zuckern zu modifizieren, besteht in der Glycosylierung der Seitenketten des Peptids. Hier liegt der Schwerpunkt darauf, Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Peptids zu nehmen,^[8] idealerweise unter Erhaltung seiner Aktivität und Selektivität. Anders als im Fall der vorgestellten Gerüstmi-

metika **1** und **2** sollte die Strukturinduktion auf die RGD-Einheit im Cyclus eher gering sein. Wie aus früheren Studien hervorgeht, verlaufen nichtkonservative Substitutionen des Valinrestes im Leitpeptid meist unter geringem Aktivitätsverlust.^[2d]

In einer systematischen Seitenkettensubstitution des Valinrestes mit Kohlenhydraten unterschiedlicher Länge und Funktionalität sollte der Einfluss der Substitution auf die biologischen Eigenschaften des Peptids untersucht werden. Schema 1 zeigt die erstmalig synthetisierten Verbindungen **11–14**,^[9a] **15**,^[9b] **16**, **17**,^[9c,f, 10] **18–21**,^[9d] und **22**.^[9e] Die Ver-



Schema 1. Die C- und N-glycosylierten RGD-Peptide *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Xaa-) **11–14** und *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Xaa-) **15–22**. Abgebildet sind die Strukturformeln des Seitenketten-derivatisierten Restes Xaa.

bindungen von **12**, **14** und **16** lehnen sich an die natürliche N-Glycosid-Proteinglycosylierung durch Glucosamin an. Um einen eventuellen Einfluss der N-Acetylgruppe zu untersuchen, wurden auch die Glucosederivate **11**, **13** und **15** eingebaut. Insbesondere die C-Glycosidderivate **11–15** und **18–22** sollten auf pharmakologisches Interesse stoßen, da die Verknüpfung als enzymatisch sehr stabil gilt.

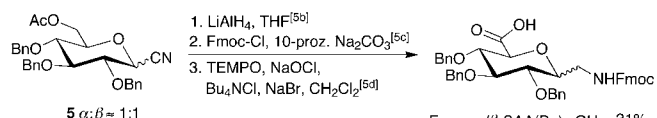
Alle Verbindungen zeigen eine sehr hohe $\alpha_v\beta_3$ -Affinität ($IC_{50} = 0.8–1.8$ nM) und Selektivitäten, die z. T. sogar die der Leitstruktur übertreffen. Auffallend und bemerkenswert sind dabei die sehr hohe Selektivität der Verbindungen **20** und die hohe Aktivität von **12** auch gegenüber $\alpha_v\beta_5$, die auf eine zusätzliche, ansonsten untergeordnete Wechselwirkung der Seitenkette mit dem Rezeptorsubtyp zurückzuführen sein könnte. Mittlerweile wurde auch gezeigt, dass sich die Seitenketten-Glycosylierung positiv auf die Pharmakokinetik von Peptiden, die als Tracer in der nuclearmedizinischen Diagnostik eingesetzt werden, auswirkt.^[11] In **20** wurde D-Phe mit D-Tyr substituiert, um eine radioaktive Markierung mit verschiedenen Iod-Isotopen durchführen zu können. Die pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben, dass im Vergleich zur nichtglycosylierten Verbindung die Aktivitätsaufnahme in der Leber stark gesenkt, die anfängliche Aktivitätskonzentration im Blut verdoppelt und die Tracer-Akkumulation im Tumorgewebe deutlich verbessert werden konnte. Darüber hinaus lieferten erste γ -Kameraaufnahmen mit dem ¹²³I-markierten Peptid an Osteosarkom-tragenden Mäusen Bil-

der, auf denen sich der Tumor klar vom umgebenden Gewebe abgrenzt.^[11]

Die vorliegenden Untersuchungen machen deutlich, dass sich durch den Einbau von Zuckerderivaten in biologisch aktive Peptidsequenzen neue Bereiche in der Wirkstoffforschung erschließen lassen. Wir zeigen, dass Zuckeramino-säuren als Bestandteil eines Peptidrückgrats dessen Dynamikspektrum erweitern und neue Konformationsräume eröffnen können. Im direkten Wirkstoffdesign helfen sie so, die bioaktive Gruppe auf verschiedene Rezeptorsubtypen zu justieren, im indirekten, die bioaktive Konformation auf-zuspüren. Die Seitenketten-Derivatisierung mit Zuckern kann ebenfalls Einfluss auf die Aktivität und die Selektivität von Peptidwirkstoffen haben, obwohl sie bisher eher für die Optimierung der Pharmakokinetik eingesetzt worden ist. Die hier gezeigten Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass der Einsatz von Kohlenhydraten zu einem Standardwerkzeug bei der Optimierung von Peptidwirkstoffen werden kann.

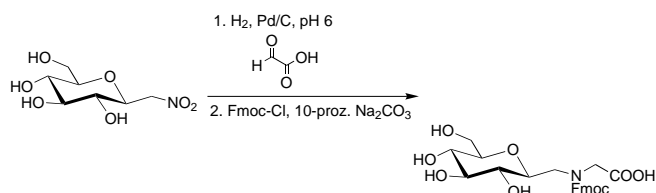
Eingegangen am 14. Februar 2000 [Z 14693]

- [1] a) E. Graf von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 684–686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 687–689; b) E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10156–10167; c) K. Burgess, Y. Feng, *Chemtracts: Org. Chem.* **1997**, *10*, 1054–1057.
 [2] a) M. Aumailley, M. Gurrath, G. Müller, J. Calvete, R. Timpl, H. Kessler, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 50–54; b) M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, M. Aumailley, R. Timpl, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *210*, 911–912; c) M. Pfaff, K. Tangemann, B. Müller, M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, R. Engel, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20233–20238; d) R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461–7472; e) R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374–1389.
 [3] a) M. Dechantsreiter, Dissertation, Technische Universität München, **1998**; b) M. Dechantsreiter, E. Planker, B. Mathä, E. Lohof, G. Hölzemann, A. Jonczyk, S. L. Goodman, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033–3040.
 [4] a) H. Kessler, B. Diefenbach, D. Finsinger, A. Geyer, M. Gurrath, S. L. Goodman, G. Hölzemann, R. Haubner, A. Jonczyk, G. Müller, E. Graf von Roedern, J. Wermuth, *Lett. Pept. Sci.* **1995**, *2*, 155–160; b) K. C. Nicolaou, J. I. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751–8778.
 [5] Diese Zuckeramino-säure wurde ausgehend von **5** synthetisiert (Schema 2); a) Y. Araki, N. Kobayashi, K. Watanabe, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 565–585; b) M.-T. Garcia Lopez, F. G. de Las Heras, A. San Felix, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 273–279;



Schema 2. Synthese von Fmoc- α/β -SAA(Bn)₃-OH. Fmoc = 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxyl-Radikal.

- c) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3409; d) N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181–1184.
- [6] A. C. Bach II, J. R. Espina, S. A. Jackson, P. F. W. Stouten, J. L. Duke, S. A. Mousa, W. F. DeGrado, *J. Med. Chem.* **1996**, *118*, 293–294.
- [7] Für einen Überblick über die NMR-spektroskopische Konformationsaufklärung und moleküldynamische Rechnungen siehe: H. Kessler, R. Konat, W. Schmitt, *NMR in Drug Design, CRC Series in Analytical Biotechnology*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1996**, S. 215–244.
- [8] K. Michael, V. Wittmann, W. König, J. Sandow, H. Kessler, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, *48*, 59–70.
- [9] a) **11–14**: In diesem Fall wurde zuerst das cyclische Peptid *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys-) synthetisiert und anschließend mit der Zuckeraminosäure die Aminofunktion des Lysinrestes glycosyliert. **11**, **12**: Lit. [1a]; **13–14**: Lit. [9f], anschließend Oxidation nach Lit. [5d]; b) F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1240–1241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1191–1192; c) H. Paulsen, S. Peters, T. Bielefeldt, *New Compr. Biochem.* **1995**, *29a*, 87–121; d) M. Hoffmann, F. Burkhart, G. Hessler, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1519–1532; e) Glycopeptoid: durch reduktive Aminierung des Nitrozuckers^[9f] mit Glyoxylsäure und anschließende Fmoc-Derivatisierung (Schema 3); f) L. Petrus, S. Bystrycky, T. Sticzay, V. Bilik, *Chem. Zvesti* **1982**, *36*, 103–110.



Schema 3. Synthese eines Glycopeptoid-Bausteins.

- [10] Die Bausteine **15–22** wurden als 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-(Fmoc)-Derivate hergestellt und als solche nach Standardfestphasenbedingungen mit *O*-(1-Benzotriazolyl)tetra-*N*-methyluroniumtetrafluoroborat(TBTU)/Hydroxybenzotriazol(HOBt) angebunden (R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillesen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930).
- [11] a) R. Haubner, H. J. Wester, R. Senekowitsch-Schmidtke, B. Diefenbach, H. Kessler, G. Stöcklin, M. Schwaiger, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *40*, 853–856; b) R. Haubner, H. J. Wester, R. Senekowitsch-Schmidtke, B. Diefenbach, H. Kessler, G. Stöcklin, M. Schwaiger, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1061–1071.

Neue chirale Auxiliare für den Aufbau quartärer Stereozentren durch kupferkatalysierte Michael-Reaktionen**

Jens Christoffers* und Alexander Mann

Der enantioselektive Aufbau quartärer Stereozentren stellt nach wie vor eine große Herausforderung für den synthetisch arbeitenden Chemiker dar.^[1] Wir berichten hier über eine neue Kupfer(II)-katalysierte, auxiliarvermittelte Michael-Reaktion, die den Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren bei Raumtemperatur mit über 95 % *ee* ermöglicht (siehe Schema 1). Die Michael-Reaktion ist eine klassische Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen und wird üblicherweise durch starke Brønstedt-Basen katalysiert.^[2] Um die damit verbundenen Nachteile zu umgehen, kamen in den letzten Jahren Übergangsmetallverbindungen als Katalysatoren zum Einsatz,^[3] die dank milderer Reaktionsbedingungen eine deutlich gesteigerte Chemoselektivität zur Folge haben. Zudem bietet diese Strategie die Möglichkeit einer asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse durch Verwendung chiraler Liganden. Für die Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe von chiralen Katalysatoren beschrieben.^[4] Hier ist vor allem die von Shibasaki et al. entwickelte Heterodimetallkatalyse der Michael-Reaktion durch den Lanthan-Natrium-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl(LSB)-Katalysator hervorzuheben, die den derzeitigen Stand der Entwicklung darstellt.^[5] Allerdings sind die Reaktionsbedingungen auch hier basisch, und ferner sind zum enantioselektiven Aufbau quartärer Stereozentren tiefe Reaktionstemperaturen erforderlich.

Eine zweite Strategie ist die Derivatisierung des Michael-Donors mit einem chiralen Amin als Auxiliär zu einem Imin oder Enamin, welches im Anschluss mit dem Michael-Acceptor umgesetzt wird.^[6] Werden von β -Oxoestern abgeleitete Enaminoester nach dieser Methode eingesetzt, so muss in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge an Lewis-Säure, unter erhöhtem Druck oder bei tiefen Temperaturen gearbeitet werden, um akzeptable Ausbeuten und Selektivitäten zu erhalten.^[7] Kürzlich berichteten wir über die Nickel-katalysierte Umsetzung von cyclischen β -Oxoestern in Gegenwart von 1,2-Diaminocyclohexan.^[8] Dabei gelang es uns, das Michael-Produkt **6a** bei Raumtemperatur und unter nicht wasserfreien Bedingungen mit 91 % *ee* zu synthetisieren. Ähnlich gute Resultate lassen sich mit dem LSB-Katalysator erst bei -50°C (93 % *ee*) erzielen.^[9] Koga et al. erreichten unter Verwendung eines chiralen Auxiliars und einer stöchiometrischen Menge Base bei -100°C 90 % *ee*.^[10] Im Folgenden beschreiben wir eine neue Klasse von Auxiliaren für die

[*] Dr. J. Christoffers, Dipl.-Chem. A. Mann
Technische Universität Berlin
Institut für Organische Chemie, Sekretariat C3
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-723-12-33
E-mail: jchr@wap0105.chem.tu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Degussa-Hüls AG für Chemikalienspenden sowie Herrn Prof. Dr. S. Blechert für seine Unterstützung.