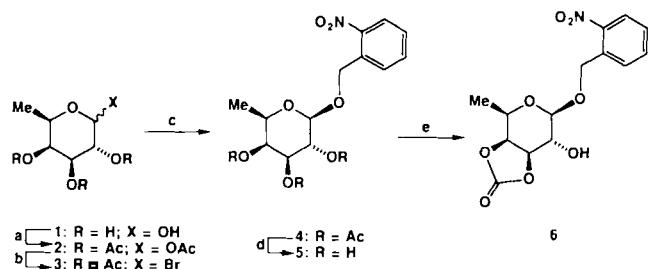


- [6] P. F. Kelly, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 408.  
[7] I. P. Parkin, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1990, 925.  
[8] R. W. H. Small, A. J. Banister, Z. V. Hauptman, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1981, 2188.  
[9] T. Chivers, P. W. Coddington, W. G. Laidlaw, S. W. Liblong, R. T. Oakley, M. Trsic, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1186.  
[10] J. Weidlein, U. Müller, K. Dehnicek: *Schwingungsspektroskopie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1988.  
[11] J. Adel, C. Ergezinger, R. Figge, K. Dehnicek, *Z. Naturforsch. B* 43 (1988) 639.  
[12] Für N wurde in allen Rechnungen der Standard-Dunning-Huzinaga-Split-Valence-3s2p-Basisatz benutzt: T. H. Dunning, P. J. Hay in H. F. Schaefer III (Hrsg.): *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum, New York 1976, S. 1–28. Bei den Allelektronenrechnungen wurde für Se der Huzinaga-Basisatz (4333-433;4) aufgespalten zu (43321/4321/41\*), mit einem Exponenten von 0.338 für den Satz von sechs d-Polarisationsfunktionen. Die mit LANL1DZ + P bezeichneten Rechnungen umfassen das in Gaussian 88 implementierte LANL1DZ effektive Core-Potential mit einem Double-Zeta-Basisatz für die Valenzelektronen: W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 284, sowie einem zusätzlichen Satz von d-Polarisationsfunktion am Se mit einem Exponenten von 0.338.  
[13] Die Rechnungen wurden mit dem Programm Gaussian 88 durchgeführt: M. J. Frisch, M. Head-Gordon, H. B. Schlegel, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, D. J. DeFrees, D. J. Fox, R. A. Whiteside, R. Seeger, C. F. Melius, J. Baker, R. Martin, L. R. Kahn, J. J. P. Stewart, E. M. Fluder, S. Topiol, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA (USA) 1988.  
[14] K. F. Köhler, G. Frenking, unveröffentlicht.

Calicheamicin  $\gamma_1^1$  ist entscheidend, daß die stereoselektive Kupplung von Oligosaccharid- und Aglycon-Fragment unter schonenden Bedingungen verläuft, damit die empfindlichen funktionellen Gruppen erhalten bleiben. Hier berichten wir a) über Synthesestrategien für die stereoselektive Kupplung des Calicheamicin- $\gamma_1^1$ -Oligosaccharids mit Aglycon-Fragmenten und b) über die Synthese einer neuartigen Calicheamicin- $\gamma_1^1$ -Dynemicin-A-Hybridverbindung.

Um eine mögliche Strategie für die stereoselektive Kupplung des Calicheamicin- $\gamma_1^1$ -Oligosaccharids mit Aglycon-Fragmenten zu testen, wurde die Modellverbindung **18** dargestellt (Schema 2). Die erforderliche intermediaire Schlüsselverbindung **6** wurde aus D-Fucose entsprechend Schema 1 synthetisiert. D-Fucose **1** wurde zum Tetraacetat **2** umge-

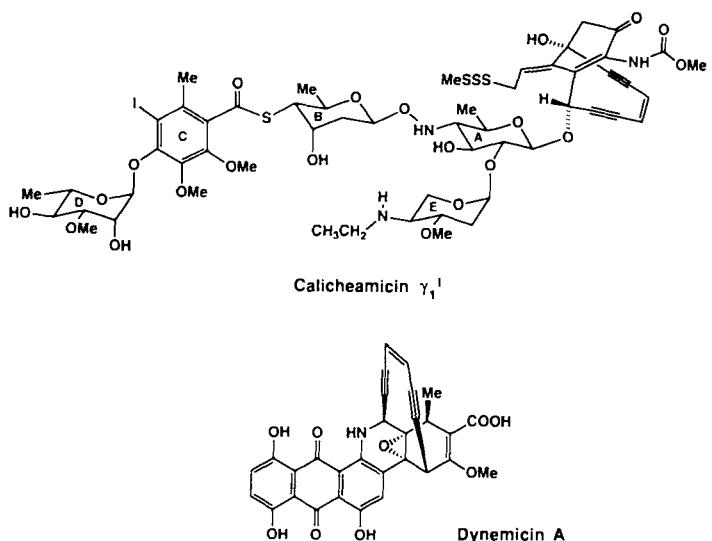


Schema 1. Synthese der Zwischenstufe **6**: Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 6.0 Äquiv.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 8.0 Äquiv.  $\text{NEt}_3$ , 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) kat.;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 2 h, 98%; b)  $\text{HBr}$  (30%) in  $\text{HOAc}$ , 0 °C, 0.5 h; c) 1.3 Äquiv.  $\text{HOBn-NO}_2$ , 1.3 Äquiv.  $\text{AgCO}_3$ , 3 Å-Molekularsieb,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 16 h, 65% aus 2; d)  $\text{NaOMe}$  kat.,  $\text{MeOH}$ , 25 °C, 3 h, 95%; e) 2.5 Äquiv. CDI,  $\text{MeCN}$ , Rückfluß, 2 h, 90%.

## Synthesestrategien zur Kupplung des Calicheamicin-Oligosaccharids mit Aglyconen; die Synthese von Dynemicin-A-Calicheamicin-Hybridverbindungen\*\*

Von K. C. Nicolaou\*, E. P. Schreiner und W. Stahl

Bei unseren Untersuchungen über Endiin-Antibiotika<sup>[1–3]</sup> gelang uns die Totalsynthese<sup>[4]</sup> des Oligosaccharid-Fragments von Calicheamicin  $\gamma_1^1$  und die Synthese<sup>[5]</sup> einer Reihe von Modellen für Dynemicin A. Für eine Totalsynthese von



[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Dr. W. Stahl

Department of Chemistry

Research Institute of Scripps Clinic

10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
und

Department of Chemistry

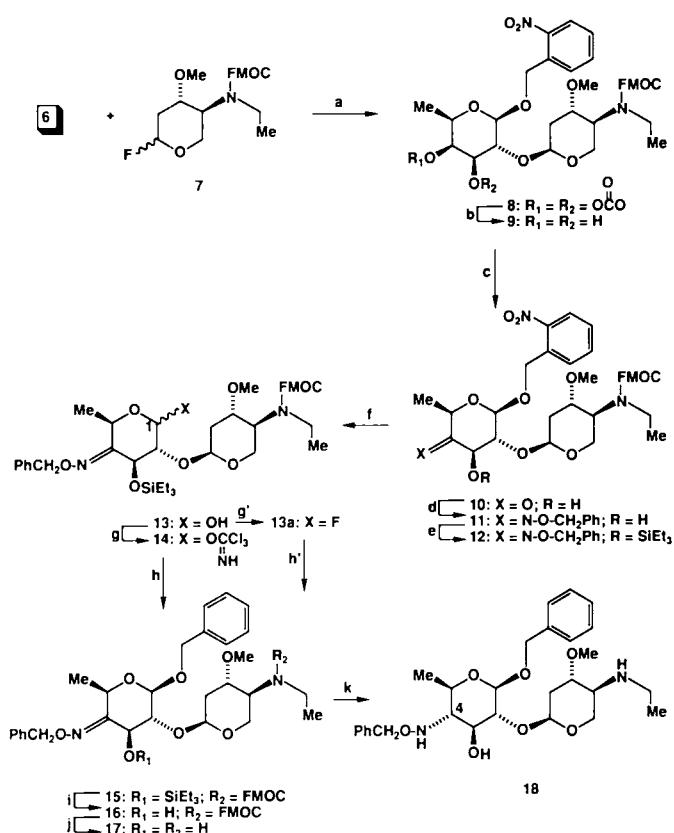
University of California, San Diego  
La Jolla, CA 92093 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA) und der National Science Foundation (USA) gefördert. W. S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium (1990-1991).

setzt, welches in das anomere Bromid **3** überführt wurde. Durch Glycosylierung mit *o*-Nitrobenzylalkohol wurde **4** erhalten (63% Gesamtausbeute). Desacetylierung von **4** ergab **5**, welches mit Carbonyldiimidazol (CDI) selektiv zu **6** reagierte (86% Gesamtausbeute).

Die Kupplung des Intermediats **6**<sup>[6]</sup> mit dem Glycosylfluorid **7**<sup>[7]</sup> (Schema 2) unter Verwendung eines  $\text{AgClO}_4/\text{SnCl}_2$ -Katalysators führte stereoselektiv zum Disaccharid **8** als Hauptanomer (80% Ausbeute; Anomerenverhältnis ca. 5:1). Nach der chromatographischen Reinigung von **8**, Entfernung der Carbonat-Schutzgruppe ( $\text{NaH}/\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , 90%) und Umsetzung mit  $n\text{Bu}_2\text{SnO-Br}_2$ <sup>[8]</sup> erhielt man über die Zwischenstufe **9** das Hydroxyketon **10** (65% Ausbeute, plus 17% **9**). Die Oximbildung mit *O*-Benzylhydroxylamin in saurem Medium ergab **11** (90%, einziges Konstitutionsisomer mit nicht geklärter Stereochemie), welches unter Standardbedingungen zu **12** silyliert wurde (90%). Photolytische Abspaltung<sup>[9]</sup> der *o*-Nitrobenzylgruppe von **12** ( $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , 15 min) führte in 95% Ausbeute zum Lactol **13**, das mit  $\text{NaH}/\text{Cl}_3\text{CC}\equiv\text{N}$ <sup>[10]</sup> in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 h, 25 °C) in 98% Ausbeute zum  $\alpha$ -Trichloracetimidat **14** reagierte. Die Umsetzung von **14** mit Benzylalkohol nach R. R. Schmidt<sup>[10]</sup> ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –60 °C → –30 °C) lieferte stereoselektiv das  $\beta$ -Glycosid **15** (79% Ausbeute) und sein Anomer (16%, chromatographisch getrennt;  $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ; **15**:  $J_{1,2} = 6.5$  Hz; *epi*-**15**:  $J_{1,2} = 2.4$  Hz). Behandelte man das Lactol **13** dagegen mit Diethylaminschwefeltrifluorid (DAST), so wurde das Glycosylfluorid **13a** gebildet (90% Ausbeute, ca. 1:1-Anomerenverhältnis). Dieses reagierte mit Benzylalkohol in Gegenwart von Silbersilikat/ $\text{SnCl}_2$ <sup>[11]</sup> in 85% Ausbeute zum  $\beta$ -Glycosid **15** und seinem Anomer (ca. 1:1-Anomerenverhältnis). Die Abspaltung der Schutzgruppen gelang glatt unter Standardbedingungen, und man erhielt über **16** die Zwischenstufe **17**. Diese reagierte mit  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  in Gegenwart von  $\text{Ti(OiPr)}_4$  zum Zielmolekül **18**<sup>[12]</sup> als einzig nachweisbarem Produkt (92% Ausbeute). Inter-

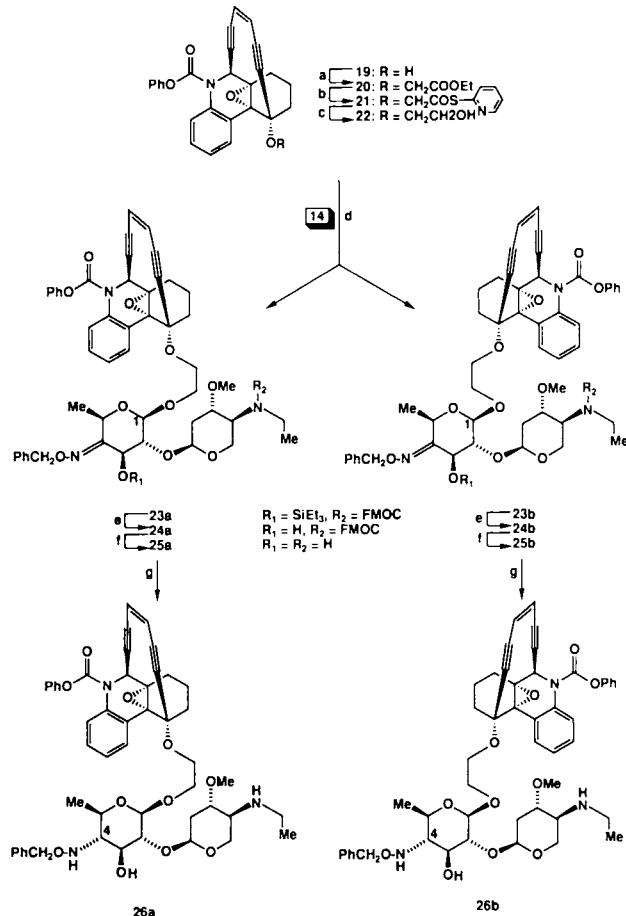
essanterweise lieferte die Reduktion von **17** mit  $\text{NaCnBH}_3/\text{H}^+$  vorwiegend das 4-Epimer von **18** (90% Ausbeute). Die Konfiguration an C-4 von **18** und *epi*-**18** wurde anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten zugeordnet ( $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ : **18**:  $J_{3,4} = 9.5$ ,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz; *epi*-**18**:  $J_{3,4} = 1.9$ ,  $J_{4,5} = 1.5$  Hz).



Schema 2. Synthese der Benzylglycosid-Modellverbindung **18**; Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 1.2 Äquiv. 7, 2.5 Äquiv.  $\text{AgClO}_4$ , 2.5 Äquiv.  $\text{SnCl}_2$ , THF, -90 bis -10 °C, 6 h, 80%, ( $\alpha:\beta$  ca. 5:1); b)  $\text{NaH}$  kat.,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , THF (1:10), 0 °C, 0.5 h, 90%; c) 1.05 Äquiv.  $t\text{-Bu}_2\text{SnO}$ ,  $\text{MeOH}$ , Rückfluss 1 h, dann 1.0 Äquiv.  $\text{Br}_2$ , 1.0 Äquiv.  $t\text{-Bu}_2\text{SnOMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 2 h, 65% + 17% Edukt 9; d) 1.1 Äquiv.  $\text{BnONH}_2$ , Pyridinium-*p*-toluenosulfonat (PPTS) kat., Benzol, 25 °C, 0.5 h, 90%; e) 1.0 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{SiOTf}$ , 1.2 Äquiv. 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 0.5 h, 98%; f)  $\text{hv}$ ,  $\text{THF-H}_2\text{O}$  (9:1), 0 °C, 15 min, 95%; g)  $\text{NaH}$  kat.,  $\text{CCl}_3\text{CN-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:12), 25 °C, 2 h, 98%; g') 3.0 Äquiv. DAST, THF, -78 bis 0 °C, 1 h, 90%; h) 2.0 Äquiv.  $\text{BnOH}$ , 1.0 Äquiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -60 bis -30 °C, 95% ( $\alpha:\beta$  ca. 1:5); h') 1.2 Äquiv.  $\text{BnOH}$ , 1.2 Äquiv. Silbersilicat,  $\text{SnCl}_2$  kat.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 3 h, 85%; i) Überschub HF · py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (7:1), 0 °C, 20 min, 98%; j)  $\text{Et}_3\text{NH-THF}$  (1:1), 25 °C, 2 h, 98%; k) Überschub  $\text{Ti(OiPr)}_4$ , Überschub  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 1 h, 92%. - FMOC = Fluorenylmethoxycarbonyl.

Die gleiche Strategie wurde dann angewendet, um aus der Modellverbindung **19**<sup>[51]</sup> die Calicheamicin-Dynemicin-A-Hybridverbindungen **26a** und **26b** zu synthetisieren (Schema 3). **19** wurde mit Ethylbromacetat im basischen Medium zu **20** umgesetzt (60% Ausbeute), das durch die folgende Reaktionssequenz in den primären Alkohol **22** überführt wurde (80% Gesamtausbeute): 1. Esterhydrolyse, 2. Bildung des 2-Pyridylthioesters und 3. Reduktion. Durch die Kupplung von **22** (1.2 Äquiv.) mit Trichloroacetonimidat **14** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  erhielt man zwei Hauptprodukte (70%, Verhältnis ca. 1:1) und zwei Nebenprodukte (14%, Verhältnis ca. 1:1), die chromatographisch getrennt wurden. Als Hauptisomere konnten die diastereomeren  $\beta$ -Glycoside **23a** ( $R_f = 0.12$ , Kieselgel, 20% Ethylacetat in Petrolether) und **23b** ( $R_f = 0.10$ , Kieselgel, 20% Ethylacetat in Petrolether) identifiziert werden ( $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ; **23a**:  $J_{1,2} = 6.5$  Hz; **23b**:  $J_{1,2} = 6.5$  Hz). Bei den Nebenproduk-

ten handelt es sich um die C-1-Anomere von **23a** und **23b** ( $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ; *epi*-**23a**:  $J_{1,2} = 2.4$  Hz; *epi*-**23b**:  $J_{1,2} = 2.4$  Hz). Durch sequentielle Abspaltung der Schutzgruppen – wie oben für **15** beschrieben – erhielt man über die Zwischenstufen **24a** und **24b** die Oxime **25a** bzw. **25b**. Die Reduktion mit  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2/\text{Ti(OiPr)}_4$  lieferte ausschließlich die Zielmoleküle **26a** bzw. **26b** (90% Ausbeute)<sup>[12]</sup>. Die Konfiguration an C-4 wurde für **26a** und **26b** wieder anhand der Kopplungskonstanten bestimmt ( $J_{3,4} = 9.5$  Hz,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz). Die Strukturen von **23a**–**26b** sind austauschbar, da die absolute Konfiguration der Aglycone nicht bestimmt wurde.



Schema 3. Synthese der Calicheamicin-Dynemicin-A-Modellverbindungen **26a** und **26b**; Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 3.0 Äquiv.  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , 2.0 Äquiv.  $\text{CsCO}_3$ , 1.0 Äquiv. 18-Krone-6,  $\text{MeCN}$ , 50 °C, 5 h, 60%; b) 2.0 Äquiv.  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF-H}_2\text{O}$  (1:1), 0.5 h; dann 1.1 Äquiv.  $(\text{pyS})_2$ , 1.1 Äquiv.  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 0.5 h, 92%; c) 5.0 Äquiv.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -*i*-PrOH (1:1), 25 °C, 20 min, 92%; d) 0.83 Äquiv. **14**,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  kat.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -60 bis -40 °C, 1 h, 84% ( $\alpha:\beta$  ca. 5:1); e) Überschub HF · py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (7:1), 0 °C, 20 min, 98%; f) Überschub  $\text{Et}_3\text{NH-THF}$  (1:1), 25 °C, 2 h, 98%; g) Überschub  $\text{Ti(OiPr)}_4$ , Überschub  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 1 h, 90%.

Die hier beschriebenen Kupplungsreaktionen verdeutlichen: a) Durch Verwendung enantiomerenreiner Kohlenhydrate ist die Racematspaltung von racemischen Aglyconen wie **22** problemlos zu bewerkstelligen, und b) hochempfindliche funktionelle Gruppen, wie sie auch in den Endiin-Antibiotika vorhanden sind, bleiben unter den Reaktionsbedingungen erhalten. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Funktionalität an C-4 in diesen Systemen unter schonenden Reaktionsbedingungen stereoselektiv eingeführt werden kann. Abschließend bleibt zu bemerken, daß die synthetisierten Endiin-Modellverbindungen neuartig und potentiell biologisch aktiv sind.

Eingegangen am 13. Dezember 1990 [Z 4327]

## CAS-Registry-Nummern:

- 1, 3615-37-0; 2, 51921-33-6; 3, 69483-13-2; 4, 132938-41-1; 5, 132938-42-2; 6, 132938-43-3; 7, 133006-26-5; 8 ( $\alpha$ -Anomer), 132938-44-4; 8 ( $\beta$ -Anomer), 132938-60-4; 9, 132938-45-5; 10, 132938-46-6; 11, 132938-47-7; 12, 132938-48-8; 13, 132958-86-2; 13a ( $\alpha$ -Anomer), 132938-62-6; 13a ( $\beta$ -Anomer), 132938-63-7; 14, 132938-49-9; 15 ( $\alpha$ -Anomer), 132958-88-4; 15 ( $\beta$ -Anomer), 132938-50-2; 16, 132938-51-3; 17, 132938-52-4; 18, 132938-53-5; 18 (4-Epimer), 132938-61-5; 19, 130031-63-9; 20, 132938-54-6; 21, 132938-55-7; 22, 132938-56-8; 23a ( $\alpha$ -Anomer), 133006-27-6; 23a ( $\beta$ -Anomer), 132938-57-9; 23b ( $\alpha$ -Anomer), 133006-28-7; 23b ( $\beta$ -Anomer), 133006-29-8; 24a, 132938-58-0; 24b, 133006-30-1; 25a, 132938-59-1; 25b, 133007-23-5; 26a, 132958-87-3; 26b, 133007-24-6; Calicheamicin, 108212-75-5; Ethylbromacetat, 105-36-2; Dyne-micin A, 124412-57-3.

- [1] a) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3461; b) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.* 109 (1987) 3462.
- [2] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3464; b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Eillestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* 109 (1987) 3466.
- [3] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawagushi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1449; b) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 3715.
- [4] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schultz, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8193; K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, *ibid.* 112 (1990) 4085.
- [5] K. C. Nicolaou, C.-K. Huang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7416; K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Huang, *ibid.* 113 (1991), im Druck. Für einen anderen Zugang zu Modellen für Dynemicin A vgl.: J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *ibid.* 112 (1990) 7410.
- [6] T. Mukaiyama, Y. Muria, S. Shoda, *Chem. Lett.* 1981, 431; K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4159.
- [7] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, N. A. Stylianides, T. Miyazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1275.
- [8] S. David, A. Theiffry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 1568.
- [9] U. Zenvahi, B. Amit, A. Patchornik, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2281; U. Zenvahi, A. Patchornik, *ibid.* 37 (1972) 2285; E. Ohtsuka, S. Tanaka, M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8210; V. N. R. Pillai, *Synthesis* 1980, 1.
- [10] G. Grandler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* 135 (1985) 203; R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 98 (1986) 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 212.
- [11] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [12] Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch, analytisch und/oder massenspektrometrisch charakterisiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch reine Verbindungen. Ausgewählte physikalische Daten einiger Verbindungen (Ar = Aryl): 18: hellgelbes Öl;  $R_f$  = 0.31 (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan),  $[\alpha]_D^{25}$  = -49.2 ( $c$  = 0.66,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.56 (d, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz, Ar), 7.32–7.13 (m, 8 H, Ar), 5.88 (br.s, 1 H, O-H), 5.86 (s, 1 H, E-1), 5.75 br.s, 1 H, O-NH), 4.99 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54–4.47 (m, 3 H, A-1,  $\text{CH}_2\text{-Ph-Hydroxylamin}$ ), 4.32 (dd, 1 H,  $J$  = 10.8, 9.2 Hz, E-Sax), 4.04 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz, A-3), 4.02–3.94 (m, 1 H, E-3), 3.90 (dd, 1 H,  $J$  = 10.8, 4.7 Hz, E-Säq), 3.88 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 7.6 Hz, A-2), 3.57 (dq, 1 H,  $J$  = 9.5, 6.0 Hz, A-5), 3.23 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.82 (ddd, 1 H,  $J$  = 9.2, 9.2, 4.7 Hz, E-4), 2.57–2.42 (m, 3 H, E-2eq,  $\text{NCH}_2$ ), 2.34 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz, A-4), 1.54 (dd, 1 H,  $J$  = 10.2, 10.2 Hz, E-2ax), 1.36 (d, 3 H,  $J$  = 6.0 Hz, A-6), 0.99 (t, 3 H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2964, 2932, 1456, 1095, 1071  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ , ( $M + \text{Cs}^+$ ): 649.1890, gef. 649.1900. 26a: hellgelbes Öl;  $R_f$  = 0.39 (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan),  $[\alpha]_D^{25}$  = -87.3 ( $c$  = 0.48,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 8.97 (dd, 1 H,  $J$  = 4.2, 0.7 Hz, Dyn-Ar), 7.52 (m, 1 H, Dyn-Ar), 7.41–6.98 (m, 12 H, 11 Ar, Propargyl-H), 6.98 (dd, 1 H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz, Dyn-Ar), 5.89 (br.s, 1 H, O-H), 5.83 (br.s, 1 H, O-NH), 5.78 (s, 1 H, E-1), 5.28 (d, 1 H,  $J$  = 10.0 Hz, Vinyl-H), 5.10 (dd, 1 H,  $J$  = 10.0, 1.7 Hz, Vinyl-H), 4.58–4.51 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.50 (d, 1 H,  $J$  = 7.4, A-1), 4.48–4.40 (m, 1 H, E-Sax), 4.25–4.17 (m, 1 H, E-Säq), 4.13–4.02 (m, 3 H, A-3,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.01–3.94 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93–3.90 (m, 1 H, E-3), 3.77 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 7.3 Hz, A-2), 3.69–3.52 (m, 1 H, A-5), 3.26 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.78–2.66 (m, 2 H, E-4,  $\text{NCH}_2$ ), 2.65–2.57 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.47 (dd, 1 H,  $J$  = 12.0, 2.2 Hz, E-2aq), 2.44 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz, A-4), 2.31 (dd, 1 H,  $J$  = 14.5, 6.5 Hz, Dyn-CH<sub>2</sub>), 2.04 (d, 1 H,  $J$  = 6.7 Hz, Dyn-CH<sub>2</sub>), 1.95–1.83 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (dd, 1 H,  $J$  = 14.5, 9.3 Hz, E-2ax), 1.33 (d, 3 H,  $J$  = 6.1 Hz, A-6), 1.04 (t, 3 H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2965, 2931, 1733, 1380, 1323, 1146, 1098, 1071  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS ber. für  $\text{C}_{49}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}$ , ( $M + \text{Cs}^+$ ): 994.2891, gef.

994.2904. 26b: hellgelbes Öl,  $R_f$  = 0.38 (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan),  $[\alpha]_D^{25}$  125.7 ( $c$  = 0.68,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 9.83 (dd, 1 H,  $J$  = 4.2, 0.7 Hz, Dyn-Ar), 7.56 (dd, 1 H,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, Dyn-Ar), 7.32–7.02 (m, 12 H, 11 Ar, Propargyl-H), 6.90 (dd, 1 H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz, Dyn-Ar), 5.90 (br.s, 1 H, O-NH), 5.88 (br.s, 1 H, O-H), 5.82 (s, 1 H, E-1), 5.29 (d, 1 H,  $J$  = 10.2 Hz, Vinyl-H), 5.11 (dd, 1 H,  $J$  = 10.2, 1.7 Hz, Vinyl-H), 4.56–4.51 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (dd, 1 H,  $J$  = 11.1, 9.0 Hz, E-Sax), 4.48 (d, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, A-1), 4.22–4.17 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.14 (dd, 1 H,  $J$  = 11.1, 4.7 Hz, E-Säq), 4.09 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz, A-3), 4.06–4.01 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.93–3.88 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.87–3.81 (m, 1 H, E-3), 3.78 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 7.1 Hz, A-2), 3.58 (dq, 1 H,  $J$  = 9.5, 6.1 Hz, A-5), 3.27 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.84 (ddd, 1 H,  $J$  = 9.0, 8.0, 4.7 Hz, E-4), 2.77 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.54 (dd, 1 H,  $J$  = 12.2, 2.5 Hz, E-2aq), 2.42 (dd, 1 H,  $J$  = 9.5, 9.5 Hz, A-4), 2.30 (dd, 1 H,  $J$  = 14.6, 10.5 Hz, Dyn-CH<sub>2</sub>), 2.06 (dd, 1 H,  $J$  = 14.6, 7.1 Hz, Dyn-CH<sub>2</sub>), 1.97–1.83 (m, 4 H, Dyn-CH<sub>2</sub>), 1.51 (dd, 1 H,  $J$  = 12.2, 9.2 Hz, E-2ax), 1.33 (d, 3 H,  $J$  = 6.1 Hz, A-6), 1.10 (t, 3 H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}_{max}$  = 2962, 2957, 2929, 1733, 1386, 1323, 1146, 1097, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-MS ber. für  $\text{C}_{49}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}$ , ( $M + \text{Cs}^+$ ): 994.2891, gef. 994.2904.

## Rastertunnelmikroskopische Beobachtung von spezifisch adsorbiertem Streptavidin auf Biotin-funktionalisierten, selbstorganisierten Monoschichten\*\*

Von Lukas Häußling, Bruno Michel\*, Helmut Ringsdorf\* und Heinrich Rohrer

Molekulare Erkennung ist von zentraler Bedeutung nicht nur in der Biologie, sondern auch in der Materialforschung zum Aufbau neuer Materialien mit organisierten Strukturen<sup>[1]</sup>. Die Rastertunnelmikroskopie (RTM) und verwandte Methoden<sup>[2]</sup> ermöglichen eine direkte Untersuchung adsorbiertener Moleküle<sup>[3–6]</sup>. Mit Hilfe funktionalisierter, chemisorbierter Monoschichten lässt sich ein breites Spektrum von Molekülen mit dem RTM studieren.

Die Bindung von Biotin (Vitamin H) durch das bakterielle Protein Streptavidin ist aus mehreren Gründen ein Modellfall der molekularen Erkennung: 1. Die Bindung ist äußerst stark ( $K_a = 10^{15} \text{ L mol}^{-1}$ ) und sehr spezifisch. 2. Biotin lässt sich leicht funktionalisieren und wird dabei in seinem Bindungsverhalten kaum beeinflusst<sup>[7]</sup>. 3. Streptavidin hat vier Bindungsstellen für Biotin auf zwei gegenüberliegenden Seiten und kann deshalb zum Verknüpfen verschiedener Funktionalitäten verwendet werden.

Nachdem vor kurzem die zweidimensionale Kristallisation von fluoreszenzmarkiertem Streptavidin an biotinylierten Lipidmonoschichten gelang<sup>[8]</sup>, interessierte uns besonders das analoge Experiment an sogenannten selbstorganisierten Monoschichten (Schema 1). Nach Nuzzo und Allara<sup>[9a]</sup> sowie Sagiv<sup>[9b]</sup> liegen solche aus Lösungen adsorbierten Filme als Monoschicht mit nahezu perfekter zweidimensionaler Organisation vor. Es konnte auch, speziell anhand der Adsorption von Thiolen und Disulfiden auf Goldoberflächen, gezeigt werden<sup>[10a–d]</sup>, daß sich diese selbstorganisierenden Monoschichten zur großflächigen organisch-chemischen Funktionalisierung von Festkörperoberflächen eignen.

[\*] Dr. B. Michel, Dr. H. Rohrer  
IBM Research Division  
Forschungslaboratorium Zürich  
CH-8803 Rüschlikon (Schweiz)  
Prof. H. Ringsdorf, Dipl.-Chem. L. Häußling  
Institut für Organische Chemie der Universität  
J. J.-Becher-Weg 20, W-6500 Mainz

[\*\*] Wir danken Frau G. Bender für ihre engagierte Mitarbeit bei den Synthesen und Herrn H.-G. Batz (Boehringer, Mannheim) für eine Streptavidin-Spende.