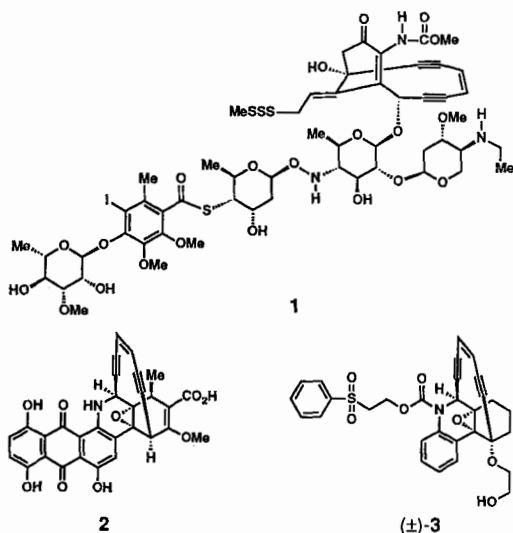


- [20] J. Golik, H. Wong, B. Krishnan, D. M. Vyas, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1851.
- [21] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, 24, 199; in geringen Mengen bildete sich auch das  $\beta$ -Anomer ( $\alpha/\beta = 6/1$ ).
- [22] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643; das Verhältnis von O-3- zu O-2-Methylierung betrug 4:1.
- [23] Alle neuen Verbindungen wurden NMR- und IR-spektroskopisch, mit hochauflösender Massenspektrometrie sowie durch die optischen Drehwerte charakterisiert. Für ausgewählte  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Verbindungen **1a**, **27** und **29** siehe Tabelle 1.
- [24] Das Trichloracetimidat **9** fiel als nicht trennbares Anomerengemisch an ( $\alpha/\beta = 10/1$ ).
- [25] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212.
- [26] K. C. Nicolaou, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg, P. J. Carroll, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1097.
- [27] In geringen Mengen bildete sich auch das entsprechende  $\beta$ -Anomer ( $\alpha/\beta = 20/1$ ).
- [28] Außer **13** wurden unter anderem der regioisomere Ester (7%), der Diester (17%) und Ausgangsmaterial (30%) isoliert.
- [29] Bei diesen Versuchen wurden im allgemeinen Produkte erhalten, die durch Spaltung der Glycosidbindung entstanden.
- [30] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; b) B. O. Lindgren, T. Nilson, *Acta. Chem. Scand.* **1973**, 27, 888; c) J. C. Bottaro, G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1176.
- [31] D. Yang, S. H. Kim, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4715.
- [32] R. F. Borch, *Org. Syn.* **1972**, 52, 124.
- [33] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885.
- [34] J. Aiyar, Yale University, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] Das im Verhältnis 3:1 entstehende Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Imidate konnte leicht getrennt werden. Für die Glycosylierung wurde nur das  $\alpha$ -Anomer verwendet.
- [36] In gleicher Menge bildete sich auch das  $\alpha$ -Anomer. Höhere Anomerenverhältnisse wurden durch Verwendung anderer optisch aktiver Aglycon-Zwischenstufen als Kupplungspartner erhalten. Diese Ergebnisse werden in Kürze veröffentlicht werden.

## Totalsynthese von Calicheamicin-Dynemicin-Hybridmolekülen\*\*

Von K. C. Nicolaou\*, Erwin P. Schreiner, Yoshiharu Iwabuchi und Toshio Suzuki

Die Entdeckung der neuartigen, hochwirksamen Endiin-Cytostatica/Antibiotica wie Calicheamicin  $\gamma_1$  **1**<sup>[1]</sup> und Dyne-



[\*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. E. P. Schreiner, Dr. Y. Iwabuchi, Dr. T. Suzuki  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
und  
Department of Chemistry, University of California  
San Diego, La Jolla, CA 92093 (USA)

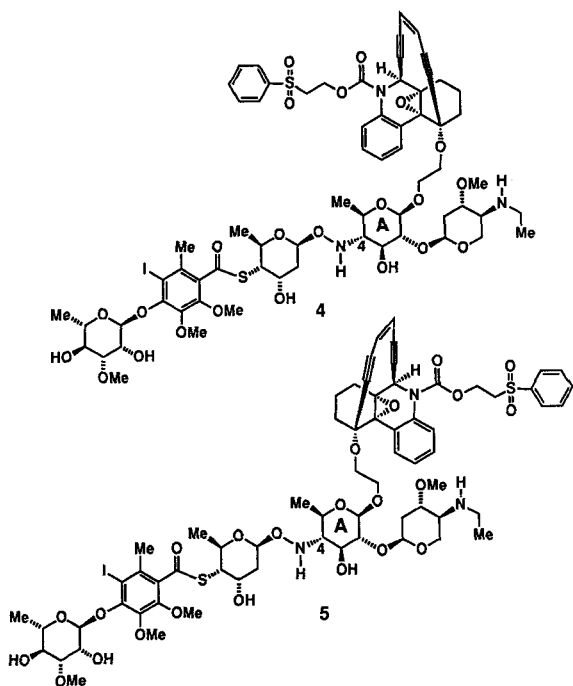
[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA) und dem Scripps Research Institute gefördert.

micin **A 2**<sup>[2]</sup> verursachte in chemischen, biologischen und medizinischen Kreisen große Aufregung<sup>[3]</sup>. Eine der wichtigsten Herausforderungen auf diesem Gebiet ist zweifellos die Planung und Synthese von Molekülen, die die biologischen Wirkungen der Naturstoffe nachahmen, in sich vereinen oder sogar übertreffen<sup>[4]</sup>. Zu diesem Thema sind bereits mehrere Arbeiten erschienen<sup>[3–5]</sup>. Wir berichten nun über die Totalsynthese einer Reihe von Hybridmolekülen, die das intakte Oligosaccharidteilstück von **1** und den mit einer Auslösevorrichtung versehenen Dynemicin-A-„Sprengkopf“ **3** in sich vereinen.

Die Hybridverbindungen **4** und **5** und ihre A-4-Epimere wurden wie in Schema 1 skizziert aufgebaut. Das an der anomeren Position des A-Ringes mit der photolytisch spaltbaren *ortho*-Nitrobenzylethergruppe geschützte Oligosaccharid **6** (Tabelle 1) wurde mit einer Modifikation des von uns kürzlich veröffentlichten Verfahrens<sup>[6]</sup> synthetisiert.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Eigenschaften und spektroskopische Daten von **4**, **5** und **6**. eq = äquatorial, ax = axial.

<b>4</b> : Farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan); $[\alpha]_D^{25}$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 0.25$ ) = +113.6; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2940, 1720, 1680, 1460, 1410, 1325, 1150, 1070 \text{ cm}^{-1}$ ; $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 8.47\text{--}6.92$ (mehrere Multipletts, 9 H, arom.), 6.34 (br.s, 1 H, ONH), 5.75 (d, $J = 10.0$ , 1 H, Vinyl), 5.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, D-1), 5.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, Vinyl), 5.50 (br.s, 1 H, E-1), 5.34 (br.s, 1 H, Propargyl), 5.04 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1 H, B-1), 4.49 (m, 3 H, D-2, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, A-1), 4.30 (m, 1 H, B-3), 4.19 (dq, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 4.16 (m, 1 H, E-5 <sub>ax</sub> ), 4.07 (dq, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 4.02 (pt (Pseudo-Triplett), $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-3), 3.97 (m, 2 H, E-3, E-5 <sub>ax</sub> ), 3.87–3.79 (mehrere Multipletts, 5 H, A-2, D-3, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.89 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.84 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.77 (dd, $J = 10.8, 2.6$ Hz, 1 H, B-4), 3.68–3.56 (mehrere Multipletts, 3 H, A-5, D-4, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.58 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , D-Ring), 3.48 (br.s, 2 H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , E-Ring), 2.73 (m, 1 H, E-4), 2.61 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.36 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ , arom.), 2.34 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-4), 2.28–1.58 (mehrere Multipletts, 14 H, B-2 <sub>ax</sub> , B-2 <sub>eq</sub> , $\text{CH}_2$ , OH, NH), 1.53 (m, 1 H, E-2 <sub>ax</sub> ), 1.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H, A-6, D-6), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ); MS: $m/z$ (rel. Intensität) 1622 ( $M^+ + \text{Cs}$ , 17); hochauflösendes MS (FAB <sup>+</sup> ): ber. für $\text{C}_{67}\text{H}_{84}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{23}\text{S}_2\text{Cs}$ ( $M^+ + \text{Cs}$ ): 1622.3036, gef. 1622.3069
<b>5</b> : Farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Kieselgel, 10% Methanol in Dichlormethan); $[\alpha]_D^{25}$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 0.33$ ) = –119.2; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2940, 1720, 1680, 1460, 1410, 1325, 1150, 1070 \text{ cm}^{-1}$ ; $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 8.45\text{--}7.01$ (mehrere Multipletts, 9 H, arom.), 6.30 (br.s, 1 H, ONH), 5.78 (d, $J = 10.0$ , 1 H, Vinyl), 5.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, D-1), 5.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, Vinyl), 5.42 (br.s, 1 H, E-1), 5.34 (br.s, 1 H, Propargyl), 5.02 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1 H, B-1), 4.48 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.46 (dd, $J = 3.2, 2.1$ Hz, 1 H, D-2), 4.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, A-1), 4.30 (m, 1 H, B-3), 4.18 (dq, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 4.06 (dq, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 3.99 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-3), 3.98–3.78 (mehrere Multipletts, 7 H, D-3, E-3, E-5 <sub>ax</sub> , E-5 <sub>eq</sub> , $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.87 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.82 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.73 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1 H, B-4), 3.61 (m, 2 H, D-4, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.56 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , D-Ring), 3.51 (dd, $J = 10.0, 7.4$ Hz, 1 H, A-2), 3.47 (dq, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, A-5), 3.45 (br.s, 2 H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.33 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , E-Ring), 2.65 (m, 3 H, E-4, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.29 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ , arom.), 2.27 (pt, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1 H, A-4), 2.24–1.52 (mehrere Multipletts, 14 H, B-2 <sub>ax</sub> , B-2 <sub>eq</sub> , $\text{CH}_2$ , OH, NH), 1.47 (m, 1 H, E-2 <sub>ax</sub> ), 1.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, D-6), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, A-6), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ); MS: $m/z$ (rel. Intensität) 1622 ( $M^+ + \text{Cs}$ , 30); hochauflösendes MS (FAB <sup>+</sup> ): ber. für $\text{C}_{67}\text{H}_{84}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{23}\text{S}_2\text{Cs}$ ( $M^+ + \text{Cs}$ ): 1622.3036, gef. 1622.3091
<b>6</b> : Farbloses Öl; $R_f = 0.58$ (Kieselgel, Ether/Petrolether 1/1); $[\alpha]_D^{25}$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $c = 0.31$ ) = –17.7; IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2950, 2875, 1700, 1460, 1240, 1180 \text{ cm}^{-1}$ ; $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 340 K): $\delta = 8.04\text{--}7.27$ (mehrere Multipletts, 12 H, arom.), 5.39 (pt, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1 H, B-1), 5.37 (d, $J = 2.1, 1$ H, D-1), 5.12 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, Benzyl), 5.11 (br.s, 1 H, E-1), 4.96 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, Benzyl), 4.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, A-5), 4.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, A-1), 4.42 (pt, $J = 2.1, 2.1$ Hz, 1 H, D-2), 4.40 (m, 1 H, B-3), 4.39–4.31 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-FMOC}$ ), 4.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, A-3), 4.22 (pt, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1 H, Benzyl-FMOC), 4.06 (dq, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1 H, D-5), 3.99 (dq, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, B-5), 3.86 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1 H, A-2), 3.81 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.77 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , arom.), 3.76–3.63 (mehrere Multipletts, 5 H, B-4, D-4, E-3, E-5 <sub>ax</sub> , E-5 <sub>eq</sub> ), 3.54 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1 H, D-3), 3.39 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , D-Ring), 3.24 (m, 1 H, E-4), 3.17 (br.s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}$ , E-Ring), 2.83 (br.s, 2 H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.31 (s, 3 H, $\text{CH}_3$ , arom.), 2.23 (m, 1 H, E-2 <sub>ax</sub> ), 1.97 (m, 2 H, B-2 <sub>ax</sub> , B-2 <sub>eq</sub> ), 1.46 (m, 1 H, E-2 <sub>ax</sub> ), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, A-6), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, B-6), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, D-6), 0.92 (m, 36 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.85 (br.s, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 0.62 (m, 24 H, $\text{CH}_2\text{Si}$ ); MS: $m/z$ (rel. Intensität) 1906 ( $M^+ + \text{Cs}$ , 96); hochauflösendes MS (FAB <sup>+</sup> ): ber. für $\text{C}_{83}\text{H}_{128}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_{21}\text{SSi}_4\text{Cs}$ ( $M^+ + \text{Cs}$ ): 1906.5937, gef. 1906.5981

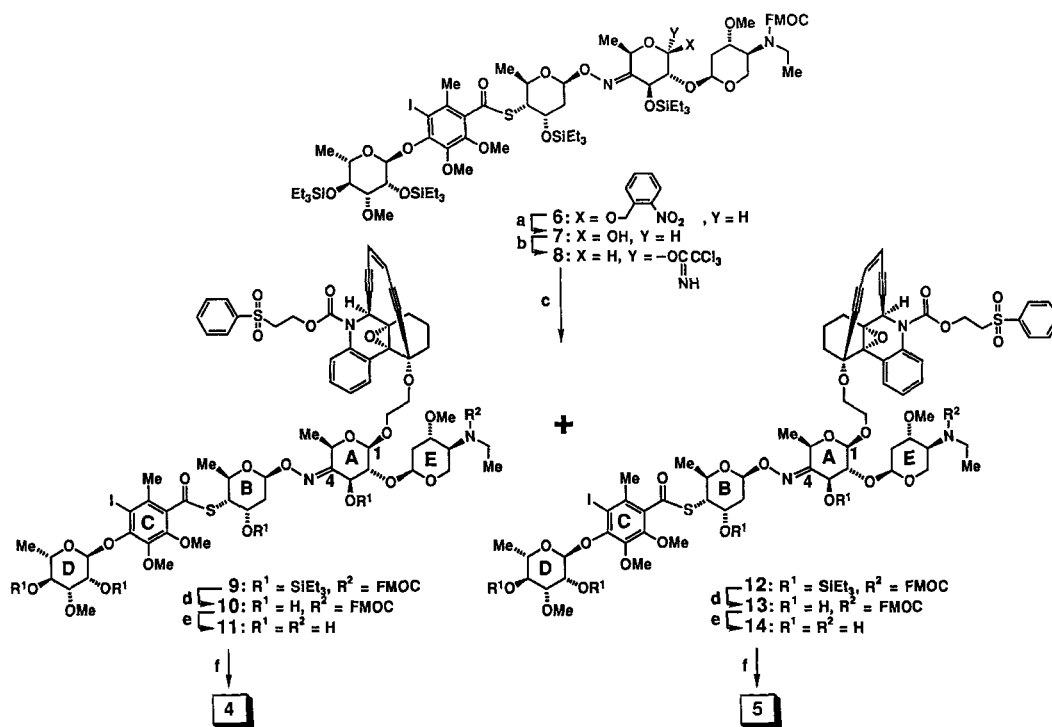


Photolytische Deblockierung von **6** lieferte das freie Lactol **7** (95% Ausbeute), das dann unter NaH-Katalyse in Dichlormethan mit  $\text{CCl}_3\text{CN}$  im Überschuß zum Trichloracetimidat **8** umgesetzt wurde<sup>[7]</sup> (98% Ausbeute).

Die beiden Hauptverbindungen ( $\beta$ -Anomere) **9** und **12** wurden dann über die in Schema 1 gezeigte Sequenz zu den vier Endprodukten **4**, **5**, A-4-Epimer von **4** und A-4-Epimer von **5** umgesetzt. Die Abspaltung der Triethylsilylgruppen durch Reaktion mit dem HF-Pyridin-Komplex führte zu den Verbindungen **10** (85%) bzw. **13** (85%). Die anschließende Freisetzung des sekundären Amins unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) ergab die Vorstufen **11** bzw. **14** in jeweils 68% Ausbeute. Abschließende Reduktion der Oxim-Doppelbindung mit Natriumcyanoborhydrid/Ether-Bortrifluorid bei niedrigen Temperaturen führte in jeweils 80% Ausbeute zu einem 1:1-Gemisch der A-4-Epimere. Die reinen Hybridverbindungen **4**, **5** (Tabelle 1) und deren A-4-Epimere wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, 10% Methanol in Ethylacetat) erhalten. Die A-4-Konfiguration wurde aufgrund von  $^1\text{H}$ -NMR-Daten zugeordnet [die A-4-Protonen der Verbindungen **4** und **5** liefern Pseudotriplets bei  $\delta = 2.34$  ( $J = 10.0$ ,  $10.0$  Hz) bzw.  $2.27$  ( $J = 10.0$ ,  $10.0$  Hz), woraus die äquatoriale Orientierung des Stickstoffs hervorgeht]<sup>[6]</sup>.

Erste biologische Tests ergaben, daß nur zwei dieser Substanzen, nämlich **4** und **5**, signifikante cytostatische Wirkungen aufweisen. Interessanterweise haben diese Verbindungen an allen Stereozentren die gleiche Konfiguration wie Calicheamicin  $\delta_1$  **1**<sup>[10]</sup>. Die Untersuchungen zur Chemie und Biologie dieser neuen Hybridmoleküle sowie die Planung und Synthese weiterer Glieder dieser Verbindungsklasse werden fortgesetzt.

Eingegangen am 14. Oktober 1991 [Z. 4967]



Die Verknüpfung von **8** mit  $(\pm)$ -**3**<sup>[8]</sup> unter Einwirkung von Ether-Bortrifluorid führte zu einem Gemisch aus vier Verbindungen (70%, Verhältnis ca. 5:5:1:1), das durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie getrennt wurde (Kieselgel, Heptan: Diethylether 3:7  $\rightarrow$  Heptan: Ethylacetat 7:3, Gradient). Aufgrund von  $^1\text{H}$ -NMR-Daten und optischen Drehwerten<sup>[9]</sup> wurden den vier Isomeren vorläufig die Strukturen **9** (Hauptprodukt), A-1-Anomer von **9** (Nebenprodukt), **12** (Hauptprodukt) und A-1-Anomer von **12** (Nebenprodukt) zugeordnet.

- [1] M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464; M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **1987**, *109*, 3466.
- [2] M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449; M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715.
- [3] Für eine Übersicht siehe: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387.
- [4] Für erste Verbindungen, die die biologischen Wirkungen von Endiin-Naturstoffen nachahmen, siehe K. C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa,

- E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866; K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *ibid.* **1988**, *110*, 7247.
- [5] Für eine Auswahl synthetischer Endiin-Verbindungen siehe a) P. Magnus, S. M. Fortt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 554; b) A. G. Myers, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 694; c) P. A. Wender, C. K. Zercher, *ibid.* **1991**, *113*, 2311; d) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Hwang, *ibid.* **1991**, *113*, 3106; e) T. Doi, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3465; f) J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3850; g) M. Hiram, K. Fujiwara, K. Shigematsu, Y. Fukazawa, *ibid.* **1989**, *111*, 4120; h) J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *ibid.* **1990**, *112*, 7410.
- [6] K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schultze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193.
- [7] Eine Übersicht über die Trichloracetatimidat-Glycosylierung gibt R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212.
- [8] Für die Synthese von **3** siehe K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, W. Stahl, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 566; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 585; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416; K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Hwang, *ibid.* **1991**, *113*, 3106.
- [9] <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 340 K, δ(A-1-Proton)); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): **9**: 4.47 (d, *J* = 6.3 Hz); + 82.1 (*c* = 0.36); **12**: 4.47 (d, *J* = 6.3 Hz); - 77.1 (*c* = 0.28). Für die als Nebenprodukt gebildeten α-Anomere gelten folgende δ(A-1-Proton)- und [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-Werte: **5.10**, + 60.5 (*c* = 0.35) (Anomer von **9**); **5.08**, - 79.6 (*c* = 0.35) (Anomer von **12**). Den Isomeren mit positiven Drehwerten (d.h. **9** und dessen Anomer) wurde vorläufig (und vorsichtig!) die absolute Konfiguration von Dynemicin A **2** zugeordnet, da dieses ebenfalls einen positiven Drehwert aufweist. An einer Bestätigung dieser Zuordnungen auf andere Art wird gearbeitet.
- [10] Molt-4-T-Zellen-Leukämie: IC<sub>50</sub> ≈ 1 × 10<sup>-10</sup> M für **5** und 1 × 10<sup>-9</sup> M für **4**; UCLA-P-3-Lungencarcinom: IC<sub>50</sub> ≈ 1.6 × 10<sup>-7</sup> M für **5** und 7.8 × 10<sup>-8</sup> M für **4**. Wir danken Dr. W. Wrasidlo vom Scripps Research Institute für diese Untersuchungen.

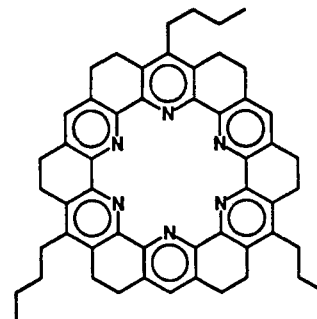
## Bevorzugung einer Ligandkonformation in Torand-Komplexen von Kalium- und Rubidumpikrat\*\*

Von Thomas W. Bell\*, Peter J. Cragg, Michael G. B. Drew, Albert Firestone und Daw-Long A. Kwok\*

Toranden<sup>[1,2]</sup> sind ungewöhnliche Wirtverbindungen für kationische Gäste und kleinere Wasserstoffbrückendonoren. Sie unterscheiden sich von anderen makrocyclischen Rezeptoren, wie Kronenether<sup>[3]</sup>, Cryptanden<sup>[4]</sup> und Sphäranden<sup>[5]</sup>, dadurch, daß sie ausschließlich aus kleineren kondensierten Ringsystemen aufgebaut sind. Der Torand **1**<sup>[1]</sup> ist ein ungewöhnlicher, planarer, hoch präorganisierter Ligand, der, vor allem im Vergleich mit anderen nicht einschließenden Liganden, mit Alkalimetallen außergewöhnlich stabile 1:1-Komplexe bildet<sup>[1a]</sup>. Trotz seiner Bindungsstärke und Präorganisation ist die Größenselektivität des Toranden **1** gegenüber Alkalimetallen nur gering. Zur Erklärung dieses offensichtlichen Widerspruchs sind detaillierte strukturelle und thermodynamische Untersuchungen erforderlich. Wir beschreiben nun die Ergebnisse der ersten Röntgenstruktur-

analysen von Torand-Komplexen. Diese Untersuchungen bestätigen die nahezu planare Struktur von **1** und zeigen, daß **1** die gestaffelte Konformation bevorzugt.

Torand **1** bildet 1:1-Komplexe mit Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> und Cs<sup>+</sup>, die alle als Pikrat charakterisiert werden konnten<sup>[1a,c]</sup>. Hier werden die Kristallstrukturen der Pikrate des Kalium- (**1**·K<sup>+</sup>) und Rubidiumkomplexes (**1**·Rb<sup>+</sup>) beschrieben; in der nachfolgenden Zuschrift die eines Pikrats eines 2:2-Lithiumkomplexes. In diesen Komplexen sind vor



allem die genaue Koordinationssphäre des Kations sowie die Konformation des makrocyclischen Liganden von Interesse. Um destabilisierende Wechselwirkungen aufgrund ecliptischer Konformation der sechs Ethylenbrücken zu vermeiden, wie sie bei einer vollständig planaren Struktur von **1** zu erwarten wären, sollten die Pyridinringe gegeneinander verdreht sein. Die sich daraus ergebenden Konformationen lassen sich durch die acht möglichen Kombinationen<sup>[6]</sup> der sechs N-C-C-N-Torsionswinkel im inneren 18gliedrigen Ring unterscheiden: (+++++), (++++-), (++++-), (++++-), (++++-), (++++-), (++++-), (++++-). Die Röntgenstrukturanalysen von **1**·K<sup>+</sup> und **1**·Rb<sup>+</sup> zeigen, daß die Liganden in beiden Komplexen in der gleichen Konformation (++++-) vorliegen, in der die sechs Stickstoffatome jeweils gestaffelt ober- und unterhalb der besten Ebene des Makrocyclus liegen.

Modellstudien mit Toranden<sup>[7]</sup> zeigten, daß Metall-Ionen mit Radien zwischen 1.4–1.5 Å in den Hohlraum der besten Ringebene gebunden werden können. K<sup>+</sup>, dessen Radius für Koordinationszahlen von sechs bis neun zwischen 1.38–1.55 Å liegt<sup>[8]</sup>, sollte daher am genauesten passen. Die Röntgenstrukturanalyse von **1**·K<sup>+</sup> (Abb. 1) zeigt, daß sich das Kalium-Ion nur 0.21 Å außerhalb der besten Ringebene befindet und an alle sechs Stickstoffatome des Makrocyclus ungefähr gleich stark gebunden ist (K-N-Abstand 2.73–2.85 Å, durchschnittlich 2.77 Å). Ein Sauerstoffatom aus einer der Nitrogruppen des Pikrat-Ions ist die siebte Koordinationsstelle (K-O-Abstand 2.85 Å). Das Phenoxy-Sauerstoffatom ist zwischen den Positionen O90A und O90B (Abb. 1) mit einem Besetzungsgrad von 61:39 fehlgeordnet. In der Position O90A hat dieses Sauerstoffatom den nächstkürzeren Kontakt zum Kalium-Ion (3.40 Å). Den kürzesten intermolekularen K-O-Kontakt (3.72 Å) stellt ein Sauerstoffatom aus der Nitrogruppe eines benachbarten Pikrat-Ions her. Die Beträge der sechs N-C-C-N-Torsionswinkel des Kaliumkomplexes **1**·K<sup>+</sup> liegen zwischen 14 und 18°. Der zentrale 18gliedrige Ring weist daher nicht die D<sub>3d</sub>-Symmetrie vieler ([18]Krone-6)-Komplexe auf<sup>[13d]</sup>. Diese Symmetrierniedrigung könnte durch die axiale Koordination des Pikrat-Ions verursacht sein, dessen kürzester Abstand zu einer Pyridin-Einheit (N13...N91) 3.29 Å beträgt. Der Winkel zwischen den Ebenen des Pikrat-Phenylrings und des Pyridinrings beträgt 22.2°.

[\*] Prof. T. W. Bell, Dr. P. J. Cragg, Dr. A. Firestone, Dr. D.-I. A. Kwok  
Department of Chemistry, State University of New York  
Stony Brook, New York 11794-3400 (USA)  
Dr. M. G. B. Drew  
Department of Chemistry, The University  
Whiteknights, GB-Reading RG6 2AD (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den US National Institutes of Health (GM 32937) gefördert. Die Röntgendiffraktometer wurden mit Fördermitteln des britischen Science and Engineering Research Council und den US National Institutes of Health (Grant 1 S10 RR 0058901) erworben. Diese Arbeit wurde außerdem durch ein NATO-Stipendium für internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit gefördert.