

Tabelle 1. Vergleich der Transportgeschwindigkeiten v von Alkalimetall- und Erdalkalimetallpikraten mit Cyclosporin A **1** als Ionophor. Die Fehler in den Transportgeschwindigkeiten betragen etwa $\pm 10\%$. c = Konzentration.

Metall-Ion	c [mM]	v [a]	Metall-Ion	c [mM]	v [a]
Li ⁺	5	5.5	Ca ²⁺	1	2.5
Na ⁺	5	3.1		5	8.4
K ⁺	5	3.8		50	39.4
Rb ⁺	5	4.5	Sr ²⁺	5	2.8
Cs ⁺	5	6.4	Ba ²⁺	5	3.7
Mg ²⁺	5	1.2	(TRIS)	5	1.4

[a] % transportiert in 100 h.

portgeschwindigkeit)^[13] – mit zwei überraschenden Ausnahmen: erstens wandert Li⁺ schneller als Na⁺, K⁺ und Rb⁺ und zweitens Ca²⁺ schneller als alle anderen Erdalkalimetall-Ionen, und die Geschwindigkeit liegt sogar sehr deutlich über der von Ba²⁺! Aus Tabelle 1 geht hervor, daß der Ca²⁺-Transport durch Cyclosporin A stark konzentrationsabhängig ist^[14]. Wie die physiologische Wirkung^[15] hängt auch der Ca²⁺-Ionen-transport durch die organische Phase deutlich von der Art der Substituenten des Cyclosporins ab: Der Vergleich der Verbindungen **1–5** in Abbildung 1c zeigt, daß Cyclosporin H **3** etwas effizienter und Cyclosporin C **2** deutlich langsamer^[16] transportiert als Cyclosporin A **1** (die immunsuppressive Wirkungsreihe ist: **1** \geq **2** \gg **3**).^[15] Aus Abbildung 1c ist auch ersichtlich, daß Ascomycin **4** und der ETH-Ligand **5**^[17] unter diesen Bedingungen viel weniger effiziente Ca²⁺-Transporter sind.

Folgende Kommentare zum Li⁺- und Ca²⁺-spezifischen Ionentransport erscheinen uns angebracht: a) Obwohl die Immunsuppressiva **1–4** alle die intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen in den T-Zellen beeinflussen^[2], zeigen nur die Cyclosporine **1–3** in unseren Experimenten ionophore Eigenschaften. b) An der Kaskade der Immunreaktion sind die Ca²⁺-bindende Serin-Threonin-Phosphatase Calcineurin und der ubiquitäre Ca²⁺-Modulator Calmodulin beteiligt^[1–3, 18]. c) Die hier beschriebenen Befunde lassen die Rolle des Cyclosporins bei der Immunsuppression in einem neuen Licht erscheinen und dürfen als Anregung für neuartige biochemische, physiologische und medizinische Untersuchungen dienen^[19].

Arbeitsvorschrift

Die Transportexperimente wurden wie bereits für die Poly(3-hydroxybuttersäure)-Derivate beschrieben [12] durchgeführt (siehe auch [11]). Die Donorlösungen waren 0.101 M an Alkalimetallchlorid und 1 mM an Pikrinsäure oder 0.101 M an Erdalkalimetallchlorid und 2 mM an Pikrinsäure in einem 0.1 M TRIS/HCl-Puffer (pH 8.1). Als Acceptorlösung diente die reine Pufferlösung. Zur Untersuchung des Transportverhaltens wurden 15 mL einer CH₂Cl₂-Lösung (0.005 M) der Verbindungen **1–5** in einem Quarzglas-U-Rohr (Durchmesser 15 mm) vorgelegt und in einem Schenkel mit 7.5 mL der Donor- und im anderen mit 7.5 mL der Acceptorlösung überlagert. Die organische Phase wurde mit einem Magnetrührer bei Raumtemperatur gerührt (ca. 200 Upm) und der Verlauf des Transports UV-spektrometrisch durch Messung des gewanderten Pikrates (λ_{\max} 356 nm) verfolgt.

Eingegangen am 20. August 1993 [Z 6305]

- [5] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggeli, P. Schmieder, M. D. Walkinshaw, J. J. Bülsterli, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953, zit. Lit.
- [6] C. Spitzfaden, H. P. Weber, W. Braun, J. Kallen, G. Wider, H. Widmer, M. D. Walkinshaw, K. Wüthrich, *FEBS Lett.* **1992**, *300*, 291.
- [7] G. Pfügl, J. Kallen, T. Schirmer, J. N. Jansonius, M. G. M. Zurini, M. D. Walkinshaw, *Nature* **1993**, *361*, 91.
- [8] H. Kessler, M. Gehrke, J. Lautz, M. Köck, D. Seebach, A. Thaler, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 169, Erratum, S. 2185.
- [9] D. Seebach, H. G. Bossler, R. Flowers, E. M. Arnett, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [10] M. Köck, H. Kessler, D. Seebach, A. Thaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2676.
- [11] H.-M. Müller, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 477.
- [12] H. M. Bürger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2570.
- [13] S. G. A. McLaughlin, G. Szabo, S. Ciani, G. Eisenman, *J. Membr. Biol.* **1972**, *9*, 3; F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247.
- [14] R. M. Izatt, G. A. Clark, J. S. Bradshaw, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Sep. Purif. Methods* **1986**, *15*, 21.
- [15] A. von Wartburg, R. Traber, *Prog. Med. Chem.* **1988**, *25*, 1; R. M. Wenger, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 88; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 77.
- [16] Überraschenderweise transportiert **2** trotz seiner zusätzlichen Hydroxygruppe in der Seitenkette der Aminosäure Nr. 2 langsamer als das lipophile **1**.
- [17] Der Ca-Ionophor ETH 129 **5** ist ein starker Komplexbildner für Ca (E. Bakker, M. Willer, M. Lerchi, K. Seiler, E. Pretsch, *Anal. Chem.* **1994**, *66* (4), im Druck. Starke Komplexbildner sind für Transportexperimente wenig geeignet, da die Freisetzung in die Empfängerphase langsam ist und die gesamte Transportgeschwindigkeit bestimmen kann (M. Kirch, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 555). In einem getrennten Extraktionsexperiment mit gleichen Volumina der beschriebenen Lösungen (CaCl₂ + Pikrinsäure in Puffer sowie **5** in CH₂Cl₂) wurde das Pikrat nahezu vollständig in die organische Phase extrahiert, ein Effekt, der bei den Immunsuppressiva **1–4** nicht beobachtet wurde.
- [18] Bezüglich der gefundenen Li⁺-Selektivität der Wechselwirkung [9] von Cyclosporin **1** in der Reihe der Alkalimetall-Ionen ist es interessant darauf hinzuweisen, daß der Effekt von Li⁺ bei der Behandlung von Depressionen mit der Hemmung einer Mg²⁺-abhängigen Inosit-Phosphatase im Neurotransmittersystem zusammenhängt: A. J. Wood, G. M. Goodwin, *Psychol. Med.* **1987**, *17*, 579.
- [19] Die Verwendung von Cyclosporinen in ionensensitiven Elektroden wird momentan von Prof. E. Pretsch, Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, untersucht. Selektivitäten von bestimmten cyclischen Octa- und Dodecapeptiden für Mg-Ionen wurden schon vor längerer Zeit von dieser Arbeitsgruppe gefunden (F. Behm, D. Ammann, W. Simon, K. Brunfeldt, J. Halström, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 110). Synthetische Li-selektive Ionophore für den Einsatz in ionensensitiven Elektroden wurden von dieser (E. Metzger, D. Ammann, R. Asper, W. Simon, *Anal. Chem.* **1986**, *58*, 132; E. Metzger, R. Aeschmann, M. Egli, G. Suter, R. Dohner, D. Ammann, M. Dobler, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1821) und auch anderen Arbeitsgruppen untersucht (R. Katakya, P. E. Nicholson, D. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 321; R. Katakya, P. E. Nicholson, D. Parker, A. K. Covington, *Analyst* **1991**, *116*, 135; M. Bocheńska, J. F. Biernat, J. S. Bradshaw, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, *10*, 19).

Enantioselektive Reaktionen im statischen Magnetfeld

Guido Zadel, Catja Eisenbraun, Gerd-Joachim Wolff und Eberhard Breitmaier*

Als absolute asymmetrische Synthese (AAS)^[1] bezeichnet man eine enantioselektive Synthese aus achiralen Edukten ohne Hilfe chiraler Reagentien. Ein Beispiel ist die Synthese von Hepta- und Octahelicen in circular polarisiertem Licht mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 7.3%^[2, 3]. Die AAS wird als Ursache für das Auftreten optischer Aktivität in der Evolution disku-

[*] Prof. Dr. E. Breitmaier, Dr. G. Zadel, Dipl.-Chem. C. Eisenbraun Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn
Telefax: Int. + 228/73-5683
Dr. G.-J. Wolff
Bruker Analytische Meßtechnik, D-76287 Rheinstetten

- [1] J. F. Borel, F. D. Padova, J. Mason, V. Quesinaux, B. Ryffel, R. Wenger, *Pharmacol. Rev.* **1989**, *41*, 239 und folgende Artikel in Heft 3.
- [2] M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384; S. L. Schreiber, M. W. Albers, E. J. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 412.
- [3] „Immunophilins als Drug Targets“: A. Stütz, M. A. Grassberger, K. Baumann, A. J. F. Edmunds, P. Hiestand, J. F. Meingassner, P. Nussbaumer, W. Schuler, G. Zenke in *Perspectives in Medicinal Chemistry* (Hrsg.: B. Testa, E. Kyburz, W. Fuhrer, R. Giger), Verlag Helv. Chim. Acta, Basel/VCH, Weinheim, **1993**, Kap. 27, S. 427.
- [4] „Investigations of peptides by two-dimensional NMR spectroscopy – The conformation of cyclosporin A in solution“: H. Kessler, H. R. Loosli, H. Oschkinat in *Peptides* (Hrsg.: U. Ragnarsson), Almquist & Wiksell International, Stockholm, **1984**, S. 65.

tiert^[4-11]. P. Gerike stellte 1975 eine neue absolute asymmetrische Synthese vor^[12]. Er führte Reaktionen in elektrischen Feldern ($15\text{--}8100\text{ V cm}^{-1}$) durch, denen parallele, antiparallele oder orthogonale magnetische Gleich- und Wechselfelder ($8 \times 10^3\text{--}1.17 \times 10^5\text{ A m}^{-1}$; $0\text{--}50\text{ Hz}$) überlagert waren. Untersucht wurde die Bildung von Oxiranen, die Addition von Brom an C-C-Doppelbindungen und die Alkylierung prochiraler Ketone zu sekundären Alkoholen mit Grignard-Reagentien. Die Enantiomerenüberschüsse betrugen höchstens 0.94% unter regelloser Bevorzugung der (*R*)- und (*S*)-Produkte. Die Höhe der erhaltenen Enantiomerenüberschüsse widerlegte allerdings eine theoretische Vorhersage von W. Rhodes und R. C. Dougherty^[13], nach der bei Kraftflußdichten bis zu 1 T nur Enantiomerenüberschüsse bis zu $3 \times 10^{-5}\%$ erreichbar sein sollten. Später untersuchten R. C. Dougherty et al. die Bildung von Oxiranen und Cyclopropanen bei Feldstärken von „etwa 1.1 T“^[14, 15], jedoch ohne zugleich ein elektrisches Feld anzulegen. Statt dessen versetzten sie die Reaktionsgefäße in schnelle Rotation ($6000\text{--}14\,000\text{ U min}^{-1}$), um durch das zusätzliche Gravitationsfeld eine gezielte Steuerung der Selektivität zu erreichen^[14]. Wie Gerike fanden sie jedoch eine regellose Bevorzugung von (*R*)- und (*S*)-Enantiomeren ($ee < 1\%$), die sie auf photochemische Nebeneffekte (Tageslicht, Kunstlicht) zurückführten, nachdem der Einfluß des Erdmagnetfeldes durch Orientierung der Apparatur entlang der Kompaßrichtung eliminiert worden war. Zunächst ohne Kenntnis dieser Arbeiten untersuchten wir in statischen Magnetfeldern unterschiedlicher Kraftflußdichten zwei präparativ vielseitig anwendbare Reaktionen mit prochiralen Carbonylverbindungen, die Alkylierung von Aldehyden **1** durch Alkylmagnesiumhalogenide oder Dialkylmagnesium sowie die Reduktion prochiraler Ketone **2** durch komplexe Metallhydride, auf ihre Enantioselectivität in Abhängigkeit von der magnetischen Kraftflußdichte.

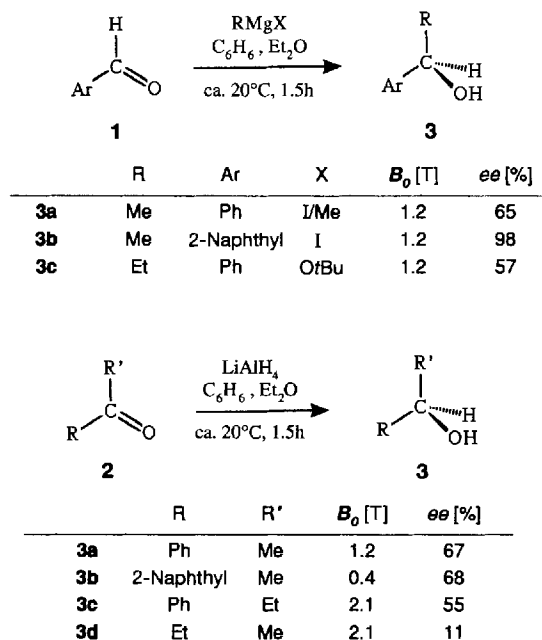
Es ergab sich, daß ein statisches Magnetfeld der Kraftflußdichte 0.2–2.1 T ausreicht, um bei diesen Reaktionen beachtliche Enantiomerenüberschüsse zu erreichen^[16]. So führt die Addition von Dimethylmagnesium, Methylmagnesiumiodid oder Ethylmagnesium-*tert*-butylalkoholat an Benzaldehyd **1a** und Naphthalin-2-carbaldehyd **1b** in einem statischen Magnetfeld der Kraftflußdichte 1.2 T zu (*R*)- oder (*S*)-1-Phenylethanol **3a**, -1-(2-Naphthyl)ethanol **3b** oder -1-Phenylpropanol **3c** mit Enantiomerenüberschüssen von 65, 98 bzw. 57%. Die Reduktion der Phenone **2a–c** mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt bei 1.2 T die (*R*)- oder (*S*)-1-Arylethanohe **3a–c** mit ähnlichen Selektivitäten (55–98% *ee*). Deutlich geringere Enantiomerenüberschüsse (11% bei 2.1 T) erzielt man bei der Reduktion von Butanon **2d** zu (*R*)- oder (*S*)-2-Butanol **3d**. Bei einigen Umsetzungen begannen die Alkoholate gleich nach dem Einsetzen der Reaktion gallertartig auszufallen.

In allen Fällen entstehen bei Wiederholung der Reaktion bei gleicher Kraftflußdichte die (*R*)- und (*S*)-Enantiomere regellos, aber mit reproduzierbaren Enantiomerenüberschüssen. Mit kristallisiertem 1-(2-Naphthyl)ethanol **3b** konnten wir jedoch mehrfach zeigen, daß durch Animpfen der Ansätze mit **2b** im Magnetfeld vor Beginn der Reaktion mit dem gewünschten **3b**-Enantiomer dieses bevorzugt entsteht; führt man die Reaktion außerhalb des Magneten durch, wird beim Animpfen nur ein aus der Menge an Impfschubstanz resultierender Enantiomerenüberschuß beobachtet^[16].

Die Enantiomerenüberschüsse wurden sowohl aus den spezifischen Drehwerten als auch durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen in Gegenwart von Tris(3-heptafluorpropylhydroxymethyl)-D-camphorateuropium(III) oder -praseodym(III) als chiralen Verschiebungsreagentien (Abb. 1) ermittelt. Die absoluten Konfigurationen der Produkte wurden durch Vergleich von gemessenem

und literaturbekanntem Drehsinn bestimmt. Nach Abbildung 2 steigen die Enantiomerenüberschüsse im bisher untersuchten Feldbereich stetig mit der magnetischen Kraftflußdichte B_0 .

Die für die 1-Arylethanohe **3a–c** in den uns zugänglichen Elektromagneten (Kraftflußdichten bis zu 2.1 T) erzielten Enantiomerenüberschüsse lassen sich mit denen vergleichen, die mit anderen Methoden der enantioselectiven Synthese, z.B. der Verwendung chiraler Auxiliare^[17], erreicht werden. Erheblich geringerer präparativer Aufwand, gute Reproduzierbarkeit, Kostenersparnis und Umweltschonung machen enantioselective Reaktionen im statischen Magnetfeld in den durch die Größe kommerzieller Elektro- und Kryomagnete begrenzten Ansatzgrößen durchaus attraktiv.



Nach der Untersuchung weiterer Reaktionen^[16] zeichnet sich ab, daß vor allem solche zwischen Verbindungen mit prochiralen polaren Doppelbindungen und Organometallreagentien im statischen Magnetfeld enantioselectiv verlaufen können. Dagegen führt die Addition von *meta*-Chlorperoxybenzoesäure an die ein prochirale C-Atom enthaltende, aber unpolare C-C-Doppelbindung von Styrol im Magnetfeld (bis 2.1 T) zu racemischem Styroloxid; auch bei der [4 + 2]-Cycloaddition von Acrylsäuremethylester an Cyclopentadien im Magnetfeld (bis 2.1 T) entstanden racemische *endo*- und *exo*-Isomere^[16].

Die Auslotung der präparativen Möglichkeiten und die Klärung des Mechanismus dieser asymmetrischen Induktion durch ein statisches Magnetfeld erfordern zahlreiche weitere Experimente. Unwahrscheinlich als (alleinige) Ursache der Enantioselectivität ist die Präzession polarer und prochiraler Doppelbindungen im statischen Magnetfeld. Die etwas stärkere Population der energieärmeren und damit bevorzugten Dipolpräzessionsrichtung (entlang und nicht entgegen der B_0 -Richtung) könnte zwar eine für die beobachtete Enantioselectivität notwendige *Re-Si*-Seitendifferenzierung bewirken (zugängliche Seite außerhalb, geschützte Seite innerhalb des Präzessionskegels); die Populationsunterschiede würden zur Erklärung der erhaltenen Enantiomerenüberschüsse jedoch bei weitem nicht ausreichen^[13]. Besonders auffallend sind die hohen Enantiomerenüberschüsse bei den 1-Arylalkanolen. Die stetige Abhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse von der magnetischen Kraftfluß-

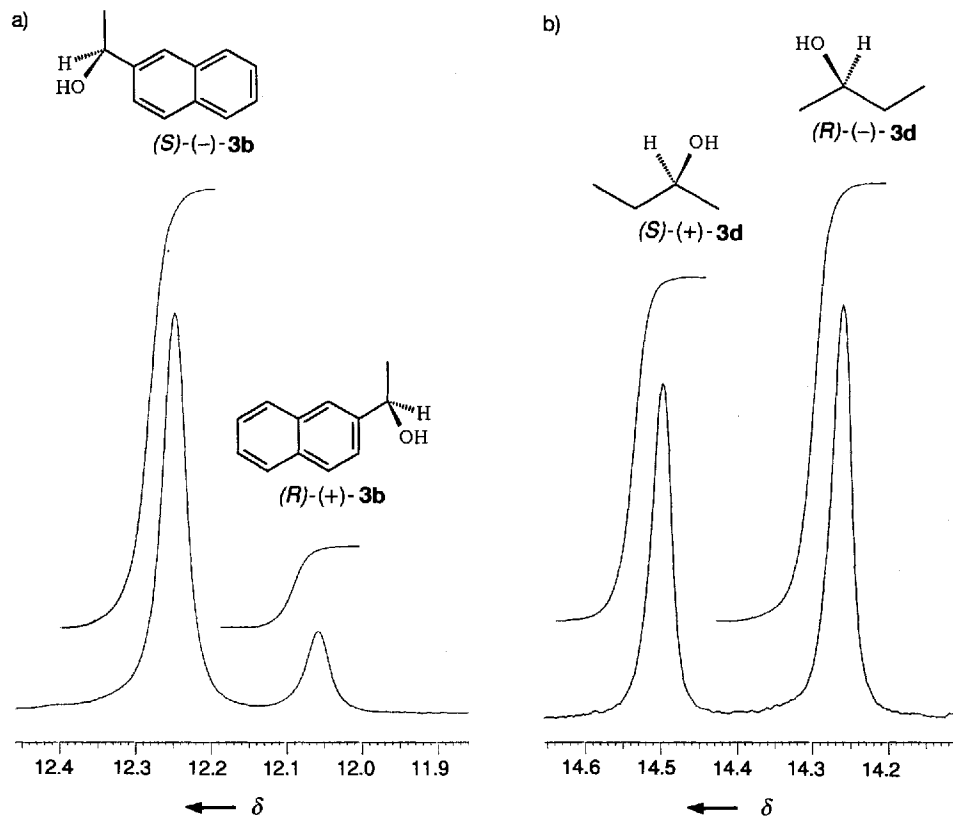


Abb. 1. *ee*-Bestimmungen mit $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$. Extremfälle: a) (R) - und (S) -**3b** aus **1b** und Methylmagnesiumiodid bei 0.4 T; ^1H -NMR-Signal der Methylprotonen (400 MHz): 68 % *ee*. b) (R) - und (S) -**3d** durch Reduktion von **2d** mit Lithiumaluminiumhydrid bei 2.1 T. ^1H -NMR-Signal der C1-Protonen (400 MHz): 11 % *ee*.

dichte nach Abbildung 2 läßt auf eine Gesetzmäßigkeit schließen, deren Verständnis die Weiterentwicklung der Methodik fördern sollte.

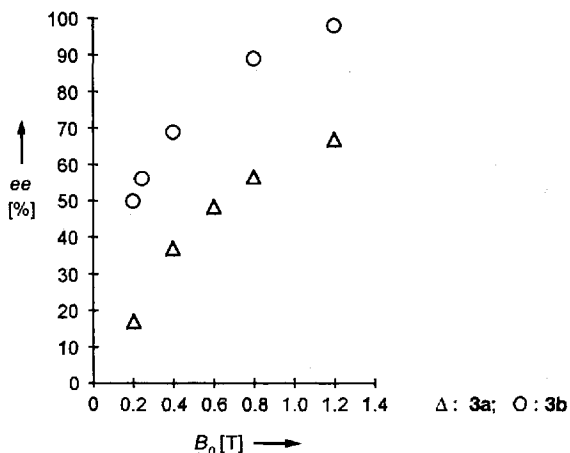


Abb. 2. Enantiomerenüberschuß bei **3a** durch Reduktion von **2a** mit LiAlH_4 und **3b** durch Grignard-Methylierung von **1b** als Funktion der Kraftflußdichte B_0 des statischen Magnetfelds.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

1. Arylethanoole durch Addition von Organometallverbindungen an prochirale Carbonylverbindungen

Eine Lösung des aromatischen Aldehyds (**1a**, **b**, **c**, 1 mmol) in Benzol (0.2 mL) wird bei Raumtemperatur mit Isoamylether auf ein Gesamtvolumen von 4 mL verdünnt und in einen Dreihalskolben (50 mL) mit Schutzgaseinleitung (Glaskapillare) und Rückflußkühler übergeführt. Der Reaktionskolben wird im homogenen Bereich eines regelbaren Elektromagneten (7 cm Luftspalt) befestigt und nach 5 min trop-

fenweise während 1 h für **3a**, **b** mit einer Lösung von Methylmagnesiumiodid (1.27 M) in Isoamylether (1 mL-Ampulle, Merck), für **3a** auch mit 1.27 mL einer Lösung von Dimethylmagnesium in 1,4-Dioxan; Tetrahydrofuran = 1:1 (1 M), für **3c** mit 1.27 mL einer Lösung von Ethylmagnesium-*tert*-butylalkoholat in 1,4-Dioxan (1 M) versetzt. Zur Durchmischung wird ein Stickstoffstrom langsam durch den Ansatz geleitet. – Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen und der Ansatz zur Aufarbeitung in gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung (10 mL) gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahiert man dreimal mit Diethylether (je 10 mL), vereinigt alle organischen Phasen, wäscht mit 5 mL gesättigter wäßriger Natriumbisulfatlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und destilliert die Lösungsmittel im Vakuum (18 hPa, 13 Torr) ab.

1-Phenylethanol 3a: Ausb. 56%; Sdp. 83 °C (18 hPa); 65 % *ee* (NMR) bei 1.2 T, $[\alpha]_D^{20} = +29.9$ ($c = 1.08$ in Toluol); reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 46.3$ ($c = 1$ in Toluol). **1-(2-Naphthyl)ethanol 3b**: Ausb. 40%; Schmp. 68–70 °C; 98 % *ee* (NMR) bei 1.2 T, $[\alpha]_D^{20} = -36.8$ ($c = 1.24$ in Methanol), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 38$ (± 0.5) ($c = 1$ in Methanol); für weitere *ee*/ B_0 -Wertepaare siehe Abb. 2.

1-Phenylpropanol 3c: Ausb. 60%; Sdp. 96 °C (18 hPa); 57 % *ee* (NMR) bei 1.2 T, $[\alpha]_D^{20} = +26.8$ ($c = 1.8$ in Hexan), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 46$ –48 ($c = 2.2$ in Hexan).

2. Sekundäre Alkanole durch Reduktion prochiraler Carbonylverbindungen mit komplexen Metallhydriden

Lithiumaluminiumhydrid (0.08 g, 2 mmol) wird mit wasserfreiem THF überschichtet (ca. 2 mL). Man verdünnt mit wasserfreiem Benzol auf ein Gesamtvolumen von 6 mL. Nach Befestigung der Apparatur im Magnetfeld und einer Wartezeit von 5 min wird die Carbonylverbindung (**2a**–**d**, 1.7 mmol im gleichen Volumen wasserfreiem Benzol) innerhalb von 1 h zugetropft. Nach weiteren 15–30 min wird der Ansatz dem Magnetfeld entnommen und vorsichtig mit Wasser (5 mL) versetzt. Zur Aufarbeitung wird in gesättigte Ammoniumchloridlösung (10 mL) gegossen, der Alkohol mit Diethylether extrahiert und aus dem mit MgSO_4 getrockneten Extrakt destilliert.

Zur Erzeugung eines bestimmten Enantiomers von **3b** wird der Ansatz vor Zugabe der Carbonylverbindung **2b** mit 0.04 mmol (7 mg) des gewünschten Isomers geimpft [16].

3a: Ausb. 98%; Sdp. 83 °C (18 hPa), 67 % *ee* (NMR) bei 1.2 T $[\alpha]_D^{20} = +31.4$ ($c = 1.3$ in Toluol), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 46.3$ ($c = 1$ in Toluol); für weitere *ee*/ B_0 -Wertepaare siehe Abb. 2.

3b: Ausb. 98%; Schmp. 68–70 °C; 68 % *ee* (NMR) bei 0.4 T, $[\alpha]_D^{20} = -25.8$ ($c = 1.3$ in Methanol); 52 % *ee* (NMR) bei 0.25 T (Mittelwert aus fünf Impfexperimenten), $[\alpha]_D^{20} = -19.3$ ($c = 1.3$ in Methanol), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = +38$ (± 0.5) ($c = 1$ in Methanol).

3c: Ausb. 88%; Sdp. 96 °C (18 hPa), 55% ee (NMR) bei 2.1 T, $[\alpha]_D^{20} = +25.4$ ($c = 2.1$ in Hexan), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 46-48$ ($c = 2.2$ in Hexan).

3d: Ausb. 98% (GC); Sdp. 99–100 °C, 11% ee (NMR) bei 2.1 T (Mittelwert aus neun Ansätzen), $[\alpha]_D^{20} = -1.09$ (rein), reines Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = \pm 10-12.5$ (rein).

Eingegangen am 20. August,
veränderte Fassung am 8. Dezember 1993 [Z 6306]

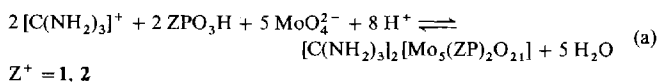
- [1] B. Bredig, P. Mangold, T. G. Williams, *Angew. Chem.* **1923**, 36, 456.
- [2] W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 494; *ibid.* **1973**, 95, 527; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2195.
- [3] H. Kagan, A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, R. H. Martin, J. P. Cosyn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2479.
- [4] A. I. Oparin, *Origin of Life*, 3. Aufl., Academic Press, New York, **1957**.
- [5] I. Keosian, *The Origin Of Life*, 2. Aufl., Rheinhold, New York, **1968**.
- [6] G. Wald, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1967**, 69, 352; *Chem. Abstr.* **1966**, 66, 14093 g.
- [7] A. S. Garay, *Nature (London)* **1968**, 219, 338.
- [8] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, London, **1971**.
- [9] P. Curie, *J. Phys. Radium* **1894**, 3, 409.
- [10] A. Gupta, G. S. Hammond, *J. Chem. Phys.* **1972**, 57, 1789; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 953191.
- [11] T. L. V. Ulbricht, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1959**, 13, 48; *Chem. Abstr.* **1959**, 53, 11189a.
- [12] P. Gerike, *Naturwissenschaften* **1975**, 62, 38.
- [13] W. Rhodes, R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6247.
- [14] R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 380, 382.
- [15] K. Piotrowska, D. Edwards, A. Mitch, R. C. Dougherty, *Naturwissenschaften* **1980**, 67, 442.
- [16] G. Zadel, Dissertation, Universität Bonn, **1993**; Anmeldung zum Patent am 1. Juni 1993 durch Bruker Analytische Meßtechnik; C. Eisenbraun, Dissertation, Universität Bonn, in Vorbereitung.
- [17] B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, 103, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84.

Neuartige Verknüpfung von Hetero(makro)cyclen und einem Pentamolybdodiphosphonat-Käfig**

Mark P. Lowe, Joyce C. Lockhart*, William Clegg und Kelly A. Fraser

Makrocyclen mit gesonderter zusätzlicher Funktionalität sind in der supramolekularen Chemie sehr begehrt^[1]. Das Gleiche gilt in den Materialwissenschaften für Polyoxometallate mit gesonderter zusätzlicher Funktionalität; sie sind zur Entwicklung difunktioneller Katalysatoren^[2] und für andere Anwendungen gefragt^[3]. Die Verbindung zweier bedeutender Bereiche gegenwärtiger Forschung wurde nun durch die Synthese der ersten Polyoxomolybdat-Käfigverbindungen erreicht, die mit Hetero(makro)cyclen derivatisiert sind. Das Potential dieser neuartigen Konjugate für eine Vielzahl von Anwendungen von der Katalyse bis zur Nuclearmedizin wird derzeit untersucht.

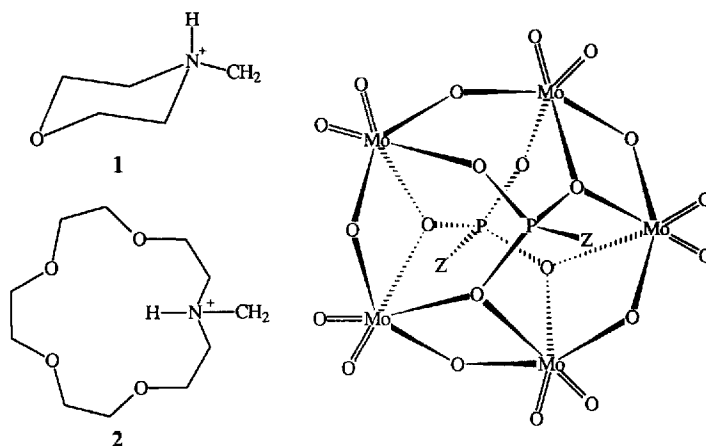
Der Einbau der Heterocyclen gelang über die Methylphosphonate und wurde durch Mischen von Phosphonat (**1** oder **2**) und Molybdat nach Gleichung (a) bei pH 2–5 erreicht. Die Mi-



[*] Dr. J. C. Lockhart, M. P. Lowe, Prof. W. Clegg, K. A. Fraser
Department of Chemistry, University of Newcastle
Newcastle-upon-Tyne, NE1 7RU (Großbritannien)
Telefax: Int. + 91/261-1182

[**] Diese Arbeit wurde vom Science and Engineering Research Council und Courtauld's Coatings PLC gefördert. C. J. Matthews danken wir für ³¹P-NMR-Messungen und einem besonders sorgfältigen Gutachter für seine hilfreichen Anmerkungen.

schung wurde fast zum Sieden gebracht und lieferte nach langsamem Abkühlen farblose, für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle^[4].



Ligand 1: ZPO₃H (Z=1)

Ligand 2: ZPO₃H (Z=2)

Anion 3: Z⁺ = 1

Anion 4: Z⁺ = 2

Der Heterocyclen Z enthält ein protoniertes Stickstoffatom, weshalb ZPO₃H als Zwitterion vorliegen kann. [C(NH₂)₃]₂[3] · 3 H₂O besteht aus Guanidinium-Kationen, Kristallwassermolekülen und [(ZP)₂Mo₅O₂₁]²⁻-Anionen **3** (mit den protonierten Stickstoffatomen in Z, die zwei zusätzliche interne Gegenionen liefern). Das Anion **3** liegt auf einer kristallographischen C₂-Achse, die durch Mo3 und O7 verläuft. Die Struktur des Anions (Abb. 1 und Tabelle 1) ähnelt der des bekannten [P₂Mo₅O₂₃]⁶⁻-Anions^[5]. **3** besteht aus einem Ring von fünf verzerrten MoO₆-

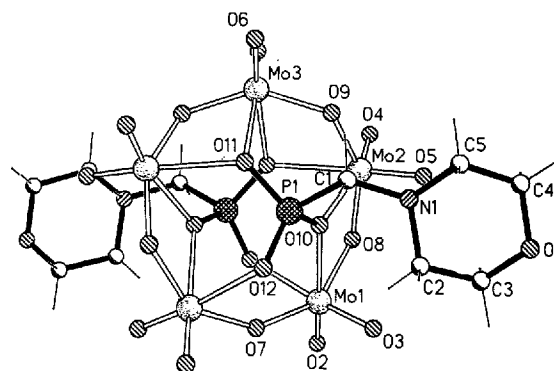


Abb. 1. Struktur des Anions **3** im Kristall von [C(NH₂)₃]₂[**3**] · 3 H₂O.

Oktaedern. Vier der Oktaeder sind durch gemeinsame Sauerstoffatome verknüpft; der Ring wird geschlossen und die Symmetrie gestört durch ein Sauerstoffatom, das eine gemeinsame Ecke zwischen zwei Molybdänatomen bildet. Zwei ZPO₃-Tetraeder überdecken den Ring von beiden Seiten, wobei jeweils ein Sauerstoffatom zu nur einem MoO₆-Oktaeder (gemeinsame Ecke) gehört und die anderen beiden sich jeweils zwei MoO₆-Oktaeder teilen. Als Ergebnis weist der zehngliedrige (MoO)-Ring eine Briefumschlag-artige Konformation auf, bei der ein Molybdänatom aus der von den vier anderen gebildeten Ebene herausgedreht ist. Dies spiegelt sich in den Mo-O-Mo-Bindungswinkeln wider. Die vier Winkel an den gemeinsamen Kanten betragen