

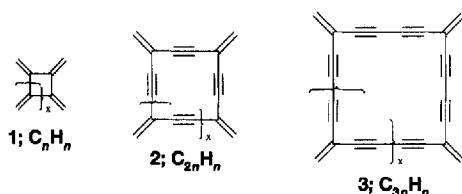
- [3] M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem. 1991, 103*, 1515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30*, 1472.
 - [4] D. M. Rudkevich, W. P. R. V. Stauthamer, W. Verboom, J. F. J. Engbersen, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc. 1992, 114*, 9671.
 - [5] Kürzlich berichteten Lockhart et al. von einem multifunktionalen Rezeptor, der zwei Kronenetherinheiten enthält, die Kationen komplexieren können, und eine die Kronenether verbindende Polyaminkette, die nach der Protonierung Chlorid-Ionen binden kann: E. A. Arafa, K. I. Kinnear, J. C. Lockhart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992*, 61. Schmidchen stellte einen neuen, synthetischen, polypoten Rezeptor für die Bindung von zwitterionischen ω -Aminocarboxylaten her: F. P. Schmidchen, *J. Org. Chem. 1986, 51*, 5161.
 - [6] R. Ungaro, B. El Haj, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc. 1976, 98*, 5198.
 - [7] C. J. van Staveren, J. van Eerden, F. C. J. M. van Veggel, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc. 1988, 110*, 4994.
 - [8] F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Stability and Reactivity of Crown-ether Complexes*, Academic Press, London, 1981.
 - [9] Der K_{As} -Wert wurde durch Integration der aufgelösten Signale der Imin- und der Amidprotonen im freien Liganden und im Komplex bestimmt. Eine Lösung des Rezeptors (10^{-3} – 10^{-2} M) wurde bei diesen Experimenten mit einer Vorratslösung des freien Salzes verdünnt.
 - [10] Die Flüssig-Flüssig-Extraktion ($\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$) von KH_2PO_4 in Gegenwart des difunktionalen Rezeptors 3 ergab eine Komplexbildung ($3 \cdot \text{KH}_2\text{PO}_4$) von 15–20% in der organischen Phase (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie). Mit funktionalisierten UO_2 -enthaltenden Nischenmolekülen [4], die nicht über Bindungsstellen für Kationen verfügen, wurde unter entsprechenden Bedingungen keine Extraktion von KH_2PO_4 beobachtet.
 - [11] E. L. Yee, J. Tabib, M. J. Weaver, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem. 1979, 96*, 241.
 - [12] a) R. A. W. Johnstone, I. A. S. Lewis, M. E. Rose, *Tetrahedron 1983, 39*, 1597; b) R. A. W. Johnstone, M. E. Rose, *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983*, 1268.
 - [13] a) S. S. Flack, J.-L. Chaumette, J. D. Kilburn, G. J. Langley, M. Webster, *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993*, 399; b) G. J. Langley, J. D. Kilburn, S. S. Flack, *Org. Mass Spectrom. 1993, 28*, 478.
 - [14] Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten von $3 \cdot \text{KH}_2\text{PO}_4$ in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$: $\delta = 11.20$ (br. s, 2 H, NH), 9.46 (s, 2 H, $\text{HC}=\text{N}$), 5.35 (s, 4 H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$).
 - [15] a) T. B. Stolwijk, E. J. R. Sudhölder, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc. 1987, 109*, 7042; b) M. M. Wienk, T. B. Stolwijk, E. J. R. Sudhölder, D. N. Reinhoudt, *ibid. 1990, 112*, 797; c) W. F. Nijenhuis, E. G. Buitenhuis, F. de Jong, E. J. R. Sudhölder, D. N. Reinhoudt, *ibid. 1991, 113*, 7963.
 - [16] Aus Löslichkeitsgründen wurde *cis*-1,2-Cyclohexandiamin anstelle von 1,2-Phenyldiamin verwendet.

Expandierte Radialene: Eine neue Klasse kreuzkonjugierter Makrocyclen **

Armen M. Boldi und François Diederich*

Professor Donald J. Cram zum 75. Geburtstag gewidmet

Radialene **1** bilden eine homologe Reihe von all-*exo*-Methylenencycloalkanen der Summenformel C_nH_n (Übersicht siehe^[1]). Durch Einbau von Acetylen- oder Diacetylen-Fragmenten in den Radialencyclus zwischen jedes Paar vicinaler *exo*-Methylengruppen erhält man die kohlenstoffreichen, bisher nicht be-

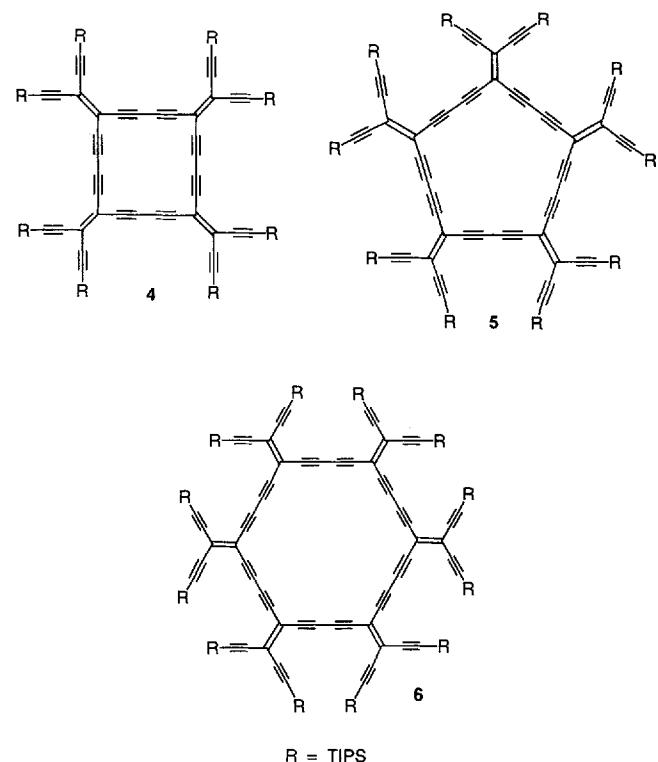


[*] Prof. Dr. F. Diederich, A. M. Boldi

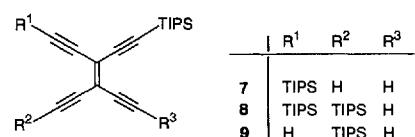
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/261 3524

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. Wir danken der ETH Zürich für den Kauf des MALDI-TOF-Massenspektrometers.

schrieben homologen Reihen der *expandierten Radialene* **2** und **3** mit den Summenformeln $C_{2n}H_n$ bzw. $C_{3n}H_n$. Wir berichten hier über Synthese und elektronische Eigenschaften der perethinylierten Derivate **4–6**. Diese ersten expandierten Radialene können auch als persilylierte C_{40} - (**4**), C_{50} - (**5**) und C_{60} -Isomere (**6**) angesehen werden (TIPS = Triisopropylsilyl). Mit ihren ausgedehnten π -Elektronenperimetern sollten sie möglicherweise interessante elektrische Leitfähigkeiten sowie nichtlineare optische Eigenschaften zeigen^[2].

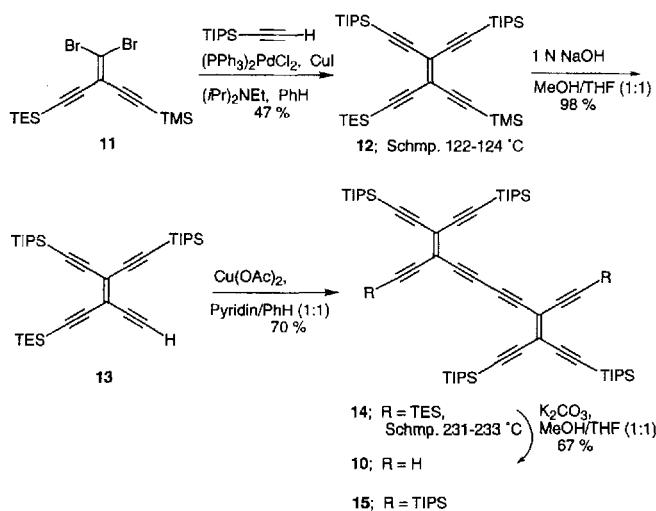


Erste Versuche zur Synthese von **4–6** durch Eglinton-Glaser-Cyclisierung von **7^[3]** lieferten keine isolierbaren Mengen der Makrocyclen, sondern ausschließlich acyclisches oligomeres Material. Um die Cyclisierung zu **4–6** zu begünstigen, wurde die dimere Verbindung **10** als Cyclisierungskomponente hergestellt^[4, 5].

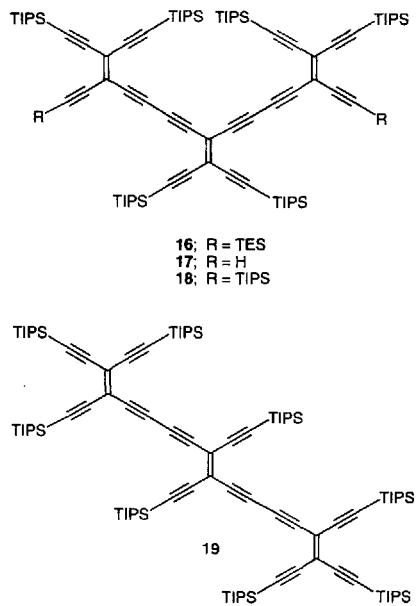


Entscheidend für die Synthese von **10** war die sequentielle, kinetisch kontrollierte Abspaltung der Trimethylsilyl(TMS)- und Triethylsilyl(TES)-Schutzgruppen in Gegenwart der TIPS-Gruppe¹⁶¹. Die TMS-Schutzgruppe von **12** ließ sich selektiv in 98% Ausbeute durch 2 bis 5 min Röhren einer Lösung von **12** in MeOH/THF (1:1) in Gegenwart einiger Tropfen 1 N NaOH entfernen. Längeres Röhren führte darüber hinaus zur Abspaltung der TES-Schutzgruppe unter Bildung von **7**. Abspaltung der TES-Gruppen von **14** in Gegenwart von K₂CO₃ in MeOH/THF (1:1) lieferte **10** als instabiles Öl in 67% Ausbeute.

Wurde **10** (0.02 mmol) unter N_2 über mehrere Stunden aus einer Spritze in eine Lösung von wasserfreiem Cu(OAc)₂



(0.19 mmol) in Pyridin/Benzol (3:2, 10 mL) getropft, so bildeten sich die expandierten Radialene **4** und **6** in 15% bzw. 20% Ausbeute^[17]. Für die Synthese des pentagonalen Makrocycles **5** wurde die Cyclisierungskomponente **17** durch Kupplung von **7** mit **13** (2 Äquiv.) [$\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Pyridin/Benzol (1:1), 9%] zu **16**, gefolgt von der Abspaltung der TES-Schutzgruppen [K_2CO_3 , MeOH/THF (1:1), 60%] hergestellt. Oxidative Cyclisierung von **17** (0.003 mmol) mit **10** (0.003 mmol) in Pyridin/Benzol (3:2, 10 mL) in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.055 mmol) lieferte **5** (15%) als Hauptprodukt neben sehr kleinen Anteilen von **4** und **6**.



Alle drei expandierten Radialene **4**–**6** sind gut lösliche, hochstabile Verbindungen mit Schmelzpunkten oberhalb 260 °C. Die bemerkenswerte Stabilität ist auf die Abwesenheit freier terminaler Alkingruppen zurückzuführen, welche polyacetylenische Chromophore im allgemeinen stark destabilisieren. Die vorgeschlagenen cyclischen Strukturen werden ebenfalls durch die Abwesenheit von Signalen für acetylenische Protonen im ^1H -NMR-Spektrum gestützt (Tabelle 1). Dementsprechend fehlen im IR-Spektrum auch die $\equiv\text{C}-\text{H}$ -Valenzschwingungsbanden, und nur die schwachen $\text{C}\equiv\text{C}$ -Valenzschwingungsbanden bei

2125 (**4**), 2122 (**5**) und 2124 (**6**) cm^{-1} sind als charakteristische Absorptionen sichtbar. Die Abwesenheit von $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingungsbanden entspricht den Befunden in den IR-Spektren anderer schwach polarer Tetraethinylethen-Derivate. In den ^{13}C -NMR-Spektren treten vier acetylenische und zwei charakteristische olefinische Resonanzen auf (Tabelle 1). Die Mole-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von **4**–**6**, **18**, und **19** [a, b].

- 4: Gelbe Mikrokristalle. $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) [c]. Schmp. > 260 °C. FT-IR (CCl_4): $\nu = 2125$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} . ^1H -NMR (400 MHz): $\delta = 1.09$ (s). ^{13}C -NMR (100.6 MHz): $\delta = 11.2$, 18.6, 84.1, 85.7, 103.4, 106.6, 115.0, 118.4. UV/VIS (Hexan): λ_{max} [nm] = 212 sh (ϵ 90 000), 227 sh (51 800), 247 sh (25 500), 292 (31 200), 308 (32 700), 357 sh (28 700), 385 sh (55 300), 418 (115 300), 438 (72 700), 451 (77 200). LD-TOF-MS: m/z 1739 (M^+); $\text{C}_{112}\text{H}_{168}\text{Si}_8$ (1739.27).
- 5: Gelbe Mikrokristalle: $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) [c]. Schmp. > 260 °C. FT-IR (CCl_4): $\nu = 2122$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} . ^1H -NMR (500 MHz): $\delta = 1.10$ (s). ^{13}C -NMR (125.8 MHz): $\delta = 11.2$, 18.6, 83.2, 83.5, 103.3, 106.4, 114.8, 120.7. UV/VIS (Hexan): λ_{max} [nm] = 216 (ϵ 110 500), 225 sh (103 500), 245 sh (58 700), 309 (61 600), 351 sh (70 200), 376 sh (108 700), 393 (116 800), 407 (143 300), 428 (106 200), 441 (107 800). LD-TOF-MS: m/z 2174 (M^+); $\text{C}_{140}\text{H}_{210}\text{Si}_{10}$ (2174.09).
- 6: Gelbe Mikrokristalle. $R_f = 0.19$ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) [c]. Schmp. > 260 °C. FT-IR (Film): $\nu = 2124$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz): $\delta = 1.10$ (s). ^{13}C -NMR (75.5 MHz): $\delta = 11.2$, 18.6, 82.3, 83.2, 103.0, 106.1, 115.1, 121.8. UV/VIS (Hexan): λ_{max} [nm] = 215 sh (ϵ 120 600), 225 (122 000), 246 (106 400), 258 (93 100), 275 (81 200), 307 (78 700), 349 sh (116 800), 373 (186 900), 392 (183 300), 408 sh (119 000) 422 sh (96 800), 446 (77 700). LD-TOF-MS: m/z 2608 (M^+); $\text{C}_{168}\text{H}_{252}\text{Si}_{12}$ (2608.91).
- 18: Gelbe Mikrokristalle. Schmp. 116–118 °C. FT-IR (Film): $\nu = 2153$, 2127 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} . ^1H -NMR (500 MHz): $\delta = 1.087$ (s), 1.091 (s). ^{13}C -NMR (125.8 MHz): $\delta = 11.19$, 11.20, 11.23, 11.25, 18.54, 18.55, 18.63, 18.67, 81.33, 81.95, 83.54, 83.78, 101.51, 103.09, 103.36, 103.53, 103.68, 103.72, 105.19, 106.02, 115.68, 115.72, 121.10, 122.83. UV/VIS (Hexan): λ_{max} [nm] = 213 sh (ϵ 48 400), 227 (52 800), 236 sh (51 400), 287 sh (38 300), 302 (43 000), 324 sh (35 800), 347 sh (40 900), 361 sh (40 200), 375 (49 200), 406 (45 600) 418 (41 500), 444 (58 900). LD-TOF-MS: m/z 1619 (M^+); $\text{C}_{102}\text{H}_{168}\text{Si}_8$ (1619.16).
- 19: Orangerote Mikrokristalle. Schmp. 257–258 °C. FT-IR (Film): $\nu = 2155$, 2116 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz): $\delta = 1.09$ (s, 24 H), 1.10 (s, 144 H). ^{13}C -NMR (75.5 MHz): $\delta = 11.17$, 11.24, 18.55, 18.60, 82.21, 82.66, 84.51, 84.70, 101.32, 101.51, 103.34, 103.65 (2 \times), 103.70, 104.81, 105.47, 115.71, 119.89, 121.31. UV/VIS (Hexan): λ_{max} [nm] = 207 sh (ϵ 91 500), 225 (58 000), 235 sh (54 700), 308 sh (41 000), 328 sh (37 100), 344 sh (34 100), 368 (30 500), 390 sh (26 900), 417 sh (40 100), 431 sh (46 900), 455 sh (56 900), 475 (42 400), 479 (39 600). LD-TOF-MS: m/z 1619 (M^+); $\text{C}_{102}\text{H}_{168}\text{Si}_8$ (1619.16).

[a] Alle NMR-Spektren wurden in CDCl_3 aufgenommen. [b] Alle neuen Verbindungen wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR, FT-IR, UV/VIS, EI-MS oder LD-TOF-MS und korrekte Elementaranalyse vollständig charakterisiert. [c] C_{18} -Umkehrphase.

kulargewichte der drei Makrocyclen wurden durch Laserdesorptions-Flugzeitmassenspektrometrie (LD-TOF-MS) mit negativer Ionendetektion bestimmt. Die Spektren wurden ohne Matrixunterstützung erhalten und zeigen intensive Molekülionenpeaks im erwarteten m/z -Bereich sowie die vollständige Abwesenheit von Fragmentierungen und Verunreinigungen (Abb. 1). Bei der Analytik der Fullerene und ihrer kovalenten Derivate hat sich die LD-TOF-Massenspektrometrie bereits sehr bewährt^[8]; ihre erfolgreiche Anwendung zur Identifizierung von **4**–**6** lässt nunmehr darauf schließen, daß diese Technik sich allgemein für Nachweis und Charakterisierung von ausschließlich aus Kohlenstoff aufgebauten und kohlenstofffreien Materialien hervorragend eignet^[9]. Die Bildung und der massenspektrometrische Nachweis von Anionen in der Gasphase deutet auf eine leichte elektrochemische Reduktion der expandierten Radialene hin; die Redoxeigenschaften von **4**–**6** werden derzeit untersucht.

Trotz ihrer hohen Ungeättigtheit sind die Verbindungen **4**–**6** gelb, was auf eine nur schwach ausgeprägte makrocyclische π -Elektronenkonjugation schließen läßt. Diese Annahme wird

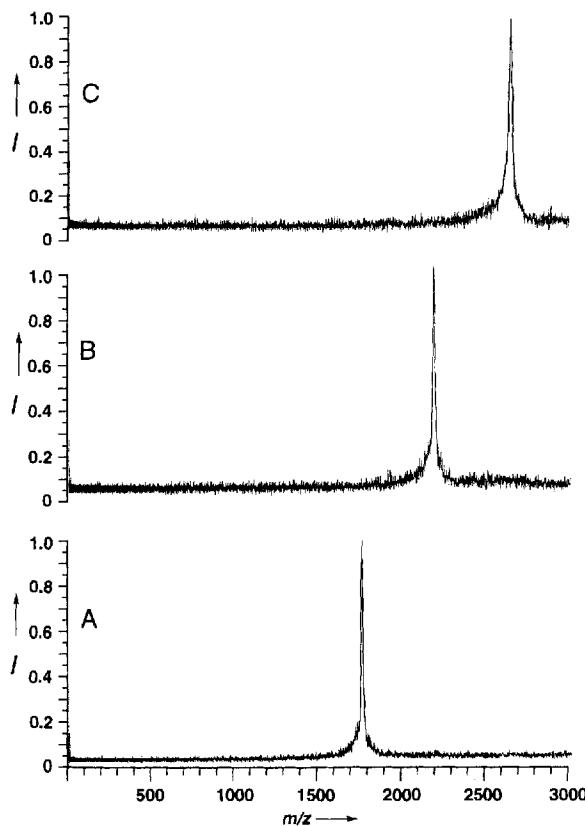
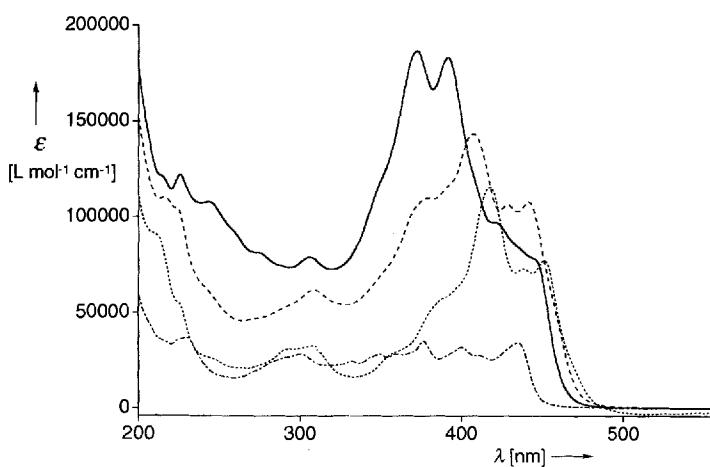


Abb. 1. Laserdesorptions-Flugzeitmassenspektren von **4** (A), **5** (B) und **6** (C) aufgenommen durch lineare Detektion negativ geladener Ionen bei -15 kV .

durch den Vergleich der Elektronen-Absorptionsspektren von **4–6** und **15** gestützt (Abb. 2). Verbindung **15** enthält in einer bevorzugten *anti*-Anordnung den 3,4,9,10-tetraalkinylsubstituierten Dodeca-3,9-dien-1,5,7,11-tetraen-Chromophor^[14], der, in der geometrisch erzwungenen *syn*-Anordnung, auch das längste linear konjugierte π -Elektronenfragment in den Makrocyclen ist. Die spektrale Endabsorption ändert sich kaum beim Über-



gang von **15** zu **4–6** und bleibt innerhalb der makrocyclischen Reihe sogar nahezu konstant. Dies deutet an, daß die π -Elektronendelokalisierung in **4–6** nur im längsten linear konjugierten

Fragment stattfindet und der mit steigender Ringgröße gemessene lineare Anstieg des molaren Extinktionskoeffizienten der stärksten Absorptionsbande wahrscheinlich aus der zunehmenden Anzahl dieser Fragmente in den Makrocyclen resultiert. Die eingeschränkte π -Elektronendelokalisierung in **4–6** kann sowohl die Folge unwirksamer makrocyclischer Kreuzkonjugation^[10] als auch der Nichtplanarität der Molekülgerüste sein^[11]. Nach vorläufigen AM1-Berechnungen^[12] bewirkt die sterische Abstoßung zwischen den räumlich anspruchsvollen peripheren TIPS-Gruppen, daß alle drei expandierten Radialene signifikant aus der Ebene verdreht sind. Dagegen deutet die ausgeprägte Schwingungsfeinstruktur der Elektronen-Absorptionsspektren darauf hin, daß die Makrocyclen bestimmte Konformationen stark bevorzugen und nicht sehr beweglich sind.

Wir verglichen die elektronischen Eigenschaften von **4–6** mit denen der acyclischen isomeren Chromophore **18** und **19**. Das dendralenartige^[13] Isomer **18** wurde in 6% Ausbeute durch Kupplung $[\text{Cu}(\text{OAc})_2, \text{Pyridin/Benzol} (1:1)]$ von **7** mit **8** (2 Äquiv.) und das lineare Isomer **19** vom Poly(hexendiin)-Typ^[14] in 5% Ausbeute durch Kupplung von **9** mit **8** (2 Äquiv.) hergestellt. Die UV/VIS-Spektren zeigen, daß die Ausdehnung der linearen Konjugation in **19**, im Vergleich zu **15**, zu einer signifikanten bathochromen Verschiebung ($\approx 30\text{ nm}$) der Endabsorption führt (Abb. 3). Im scharfen Gegensatz dazu zeigt das

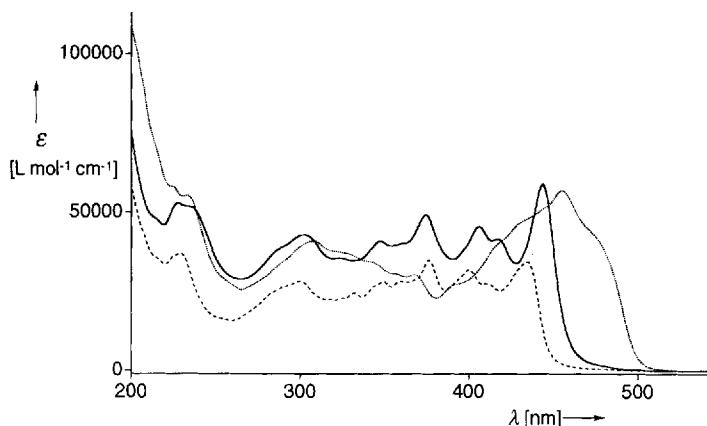


Abb. 3. Elektronen-Absorptionsspektren von **15** (---), **18** (—) und **19** (···) in Hexan, $T = 298\text{ K}$.

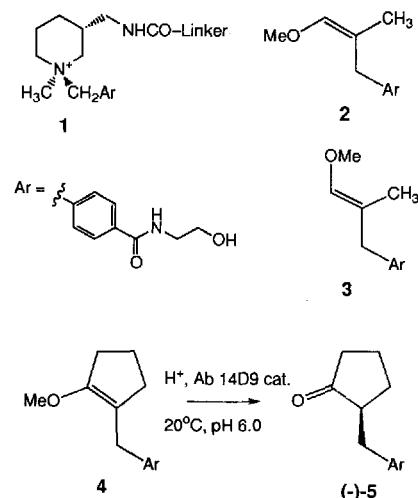
Spektrum von **18** keine Rotverschiebung; es stimmt vielmehr nahezu mit dem Spektrum des kleineren π -Systems **15** überein. Da **18** den Chromophor von **15** doppelt enthält, sind auch die molaren Extinktionskoeffizienten der Absorptionsbanden nahezu verdoppelt. Ähnlich wie in den Makrocyclen **4–6** ist somit die π -Elektronendelokalisierung in **18** auf das längste linear konjugierte Fragment beschränkt. Die Ursachen dafür – unwirksame Kreuzkonjugation oder die durch die TIPS-Gruppen-Abstoßung bewirkte Nichtplanarität der Moleküle – ebenso wie die chemische Reaktivität der neuen π -Systeme werden derzeit weiter untersucht.

Ein eingegangen am 5. Oktober 1993 [Z 6393]

- [1] H. Hopf, G. Maas, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 953–977; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 931–954.
- [2] H. S. Nalwa, *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 341–358.
- [3] Y. Rubin, C. B. Kobler, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 708–710; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 698–700.
- [4] A. M. Boldi, J. Anthony, C. B. Knobler, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1270–1273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1240–1242.
- [5] Das Dibromid **11** wurde aus 1-Triethylsilyl-5-trimethylsilyl-penta-1,4-diin-3-ol (in 46% Ausbeute durch Addition von $\text{Et}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}$ an $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCHO}$ in

- THF hergestellt) durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat in CH_2Cl_2 (97 %) und Dibromolefinierung (CBr_4 , PPh_3 , Benzol, 52 %) erhalten.
- [6] R. Eastmond, T. R. Johnson, D. R. M. Walton, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4601–4616.
- [7] Im Anschluß an die für **15** beschriebene Aufarbeitung [4] wurden die Verbindungen **4**–**6**, **16** und **18** durch C_{18} -Umkehrphasenchromatographie [$\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2)] gereinigt. Verbindung **19** wurde durch Flashchromatographie (SiO_2 , Hexan) gereinigt.
- [8] a) F. Diederich, R. Ettl, Y. Rubin, R. L. Whetten, R. Beck, M. Alvarez, S. Anz, D. Sensharma, F. Wudl, K. C. Khemani, A. Koch, *Science* **1991**, *252*, 548–551; b) F. Diederich, R. L. Whetten, C. Thilgen, R. Ettl, I. Chao, M. M. Alvarez, *ibid.* **1991**, *254*, 1768–1770; c) F. Diederich, U. Jonas, V. Gramlich, A. Herrmann, H. Ringsdorf, C. Thilgen, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2445–2453.
- [9] F. Diederich, Y. Rubin, C. B. Knobler, R. L. Whetten, K. E. Schriver, K. N. Houk, Y. Li, *Science* **1989**, *245*, 1088–1090.
- [10] a) M. J. S. Dewar, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3544–3550; b) N. F. Phelan, M. Orchin, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 633–637; c) M. Traetteberg, P. Bakken, A. Almenningen, W. Lütke, J. Janssen, *J. Mol. Struct.* **1982**, *81*, 87–103; d) H. Berneth, B. Hagenbruch, S. Hünig, B. Ort, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 354–369; e) W. Hutter, H.-K. Bodensch, *J. Mol. Struct.* **1993**, *291*, 151–158.
- [11] a) F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2191–2197; b) Y. Hori, K. Noda, S. Kabayashi, H. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3563–3566.
- [12] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909.
- [13] H. Hopf, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 947–958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 948–959.
- [14] J. Anthony, C. Boudon, F. Diederich, J.-P. Gisselbrecht, V. Gramlich, M. Gross, H. Hobi, P. Seiler, *Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck.

ten. Eine Produkthemmung ist nicht erkennbar. Ohne Zusatz des Antikörpers werden weniger als 5 % des Substrates umgesetzt. Nach diesen ermutigenden Vorversuchen begannen wir, den Maßstab dieser Reaktion zu vergrößern.



Schema 1. Hapten, Substrate und katalytische Reaktionen des Antikörpers (Ab) 14D9.

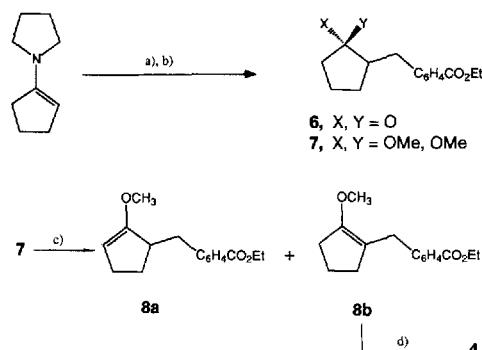
Antikörperkatalysierte, enantioselektive Synthese im Gramm-Maßstab **

Jean-Louis Reymond*, Jean-Louis Reber und Richard A. Lerner*

Viele antikörperkatalysierte Reaktionen sind mittlerweile bekannt, darunter auch enantioselektive und unter anderen Bedingungen nicht ablaufende Prozesse^[1]. Diese Reaktionen können in wässriger Phase unter sehr milden Bedingungen durchgeführt werden, so daß sie, wenn sie in entsprechend großem Maßstab durchführbar wären, für die präparative Organische Chemie sehr attraktiv sind. Wir berichten hier über die Herstellung eines Produktes im Gramm-Maßstab mit Hilfe eines katalytisch wirksamen Antikörpers.

Vor kurzem berichteten wir, daß gegen das Hapten **1** gerichtete Antikörper die Hydrolyse der Enolether **2** und **3** (Schema 1) mit einer sehr hohen Enantioselektivität bezüglich der Bereitstellung des Protons katalysieren^[2]. Bei der Suche nach alternativen Substraten beobachteten wir, daß der Antikörper 14D9 besonders gut die Hydrolyse des cyclischen Enolethers **4** katalysiert; dabei wird mit $k_{\text{cat.}} = 0.7 \text{ s}^{-1}$ bei pH 6.0 und einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit um $k_{\text{cat.}}/k_{\text{uncat.}} = 10^4$ ^[3] das enantiomerenreine Keton **(-)-5** gebildet. Inkubiert man eine 1 mM Lösung des Substrates **4** bei pH 7.0 und 20 °C mit einer 10 µM Lösung des Antikörpers 14D9, so kann man innerhalb einer Stunde eine vollständige Umwandlung in das Produkt beobachten.

Das Substrat **4** wurde wie folgt dargestellt (Schema 2): Die Alkylierung von Pyrrolidino-1-cyclopenten mit Ethyl-4-chlor-methylbenzoat und anschließende Ketalisierung des resultierenden Ketons **6** ergibt das Ketal **7**; dieses wurde in hoher Ausbeute zu einer 1:1-Mischung der Enolther **8a** und **8b** umgesetzt, indem man in trimethylorthoformiat mit Ammoniumcamphersulfonat ($\text{NH}_4^+ \text{CSA}$) als Katalysator erhitzte^[4]. Das Isomer **8b** wurde durch Säulenchromatographie gereinigt und durch Behandlung mit Ethanolamin in **4** umgewandelt^[5].



Schema 2. Synthese von **4**: a) CH_2Cl_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$ (0.5 Äquiv.), CH_3CN , Rückfluß, 10 min, 58%; b) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, MeOH , $\text{NH}_4^+ \text{CSA}$ cat., Raumtemp., 15 min, 100%; c) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, NH_4CSA cat., Rückfluß, 30 min, 85%; d) Ethanolamin, K_2CO_3 , 50 °C, 17 h, 94%.

Der monoklonale Antikörper 14D9 wurde wie beschrieben hergestellt und gereinigt^[6]. Für die antikörperkatalysierte Reaktion wollten wir ein Verfahren ausarbeiten, für das nur eine konventionelle Laborausstattung benötigt wird und das eine effiziente Rückgewinnung des Antikörpers ermöglicht. So nutzen wir in unserem Verfahren^[7] die Dialyse für die Abtrennung des Produktes und des nicht umgesetzten Substrates vom Katalysator. Dies ist nur wegen der beträchtlichen Löslichkeit von **4** und **5** in Wasser möglich. Eine Lösung des Substrates **4** (500 mg,

[*] Prof. Dr. R. A. Lerner, J.-L. Reymond, J.-L. Reber^{†,1}

Department of Molecular Biology

The Scripps Research Institute

10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

Telefax: Int. + 619/554-9899

[†] Derzeitige Adresse:

Sandoz Pharma, Chemical Process R & D

CH-Basel (Schweiz)

[**] Wir danken Prof. L. Ghosez, Belgien, für den Hinweis auf die Bedeutung einer antikörperkatalysierten Reaktion im präparativen Maßstab. J.-L. R. dankt der Firma Sandoz, Basel, für ein „Sabbatical“.