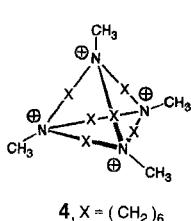


- [7] Molecular-Modelling-Software Insight II/Discover 2.7 (Biosym), CVFF-Kraftfeld.  
[8] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 864–874.  
[9] Regressionssoftware Enzfitter (Biosoft, Cambridge, England).



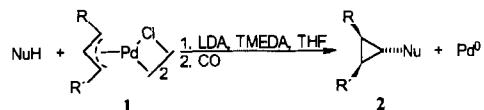
- [10] Die hier mitgeteilten  $K_{\text{as}}$ -Werte sind nominell größer als bei dem tetrakationischen Wirt **4** [11], der allerdings in Gegenwart von 0.1 M eines Fremdelektrolyten bei 25 °C vermessen wurde.  
[11] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 597–607.  
[12] Die Komplexierung von Chlorid-Ionen durch Wirt **4** wurde  $^{35}\text{Cl}$ -NMR-spektroskopisch aus der Signalverbreiterung bestimmt: K. Ichikawa, A. Yamamoto, M. A. Hossain, *Chem. Lett.* **1993**, 2175–2178; vgl. M. W. Hosseini, J. P. Kintzinger, J.-M. Lehn, A. Zahidi, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1078–1083.  
[13] Eine eingehende Diskussion dieser Effekte findet man in jüngeren Publikationen: a) D. H. Williams, M. S. Searle, J. P. Mackay, U. Gerhard, R. A. Mapstone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1172–1178; b) Y. Inoue, T. Hakuishi, Y. Lui, L.-H. Tong, B.-J. Shen, D.-S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 475–481.  
[14] F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8024–8036.  
[15] G. Catena, F. V. Bright, *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 905–909.  
[16] Y. Markus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995–2999.

## Isolierung und Kristallstrukturanalyse eines Palladacyclobutans: Einblick in den Mechanismus der Cyclopropanierung\*\*

H. M. R. Hoffmann\*, Andreas R. Otte, Andreas Wilde, Stephan Menzer und David J. Williams

Die Reaktion von ( $\eta^3$ -Allyl)palladium-Komplexen mit Nucleophilen ist präparativ von allgemeinem und mechanistisch von fundamentalem Interesse<sup>[1]</sup>. Wir berichten hier über Darstellung, Isolierung und Charakterisierung eines Palladacyclobutans, dessen Struktur Einblick in den Mechanismus der Cyclopropanbildung liefert.

Wir haben kürzlich gezeigt, daß sich ( $\eta^3$ -Allyl)palladium-Komplexe nucleophil cyclopropanieren lassen<sup>[2–4]</sup> (Schema 1), vorausgesetzt, folgende Richtlinien werden beachtet: 1) Sterisch



Schema 1. R = H, Aryl, Alkyl, R' = H, Aryl, nicht Alkyl. LDA = Lithiumdiisopropylamid, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

gehinderte, weniger stabilisierte Nucleophile ( $pK_a$ -Bereich von 20–30 der protonierten Carbanionen) geben die höchsten Ausbeuten. 2) TMEDA als Ligand und zugleich Cosolvans ergibt die höchsten Ausbeuten; mit anderen zweizähnigen N,N-Donoren wie Spartein sind die Ausbeuten geringer; 3) Zusatz von Kohlenmonoxid beschleunigt und erleichtert die Cyclopropan-

[\*] Prof. H. M. R. Hoffmann, Dr. A. R. Otte, Dr. A. Wilde

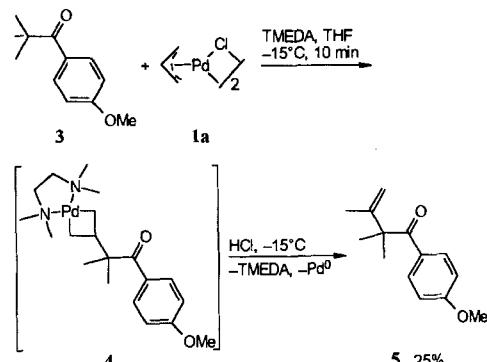
Institut für Organische Chemie der Universität  
Schneiderberg 1 B, D-30167 Hannover  
Telefax: Int. + 511/762-3011

Dr. S. Menzer, Dr. D. J. Williams  
Chemical Crystallography Laboratory, Imperial College of Science  
Technology and Medicine, South Kensington, London

[\*\*] Wir danken Prof. H. Duddock für seine Hilfe bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium A. Wilde) gefördert. Der Degussa AG danken wir für Palladiumsalze.

bildung; 4) die Reaktionstemperatur muß optimiert werden und hängt vom  $pK_a$ -Wert und der Reaktivität des angreifenden Nucleophils ab (z.B. deprotonierte Ester, Amide, Sulfone, Fluoren, Nitrile und deprotonierte Ketone). Die Elektrophilie des ( $\eta^3$ -Allyl)palladium-Komplexes ändert sich ebenfalls, abhängig von der Struktur des Allylganden. Die optimale Temperatur liegt zwischen –60 und –15 °C.

Die reduktive Eliminierung von Cyclopropanen gilt als ein schneller Vorgang, da dabei noch kein Palladacyclobutan isoliert werden konnte<sup>[5]</sup>. In der Tat waren Versuche zur Isolierung von Palladacyclobutanen aus der Reaktion des  $\eta^3$ -Allyl-Komplexes **1a** mit dem phenylogen Esterenolat **3** bei –15 °C (Schema 2) erfolglos. Wir nahmen an, daß das Metallacyclobutan **4**

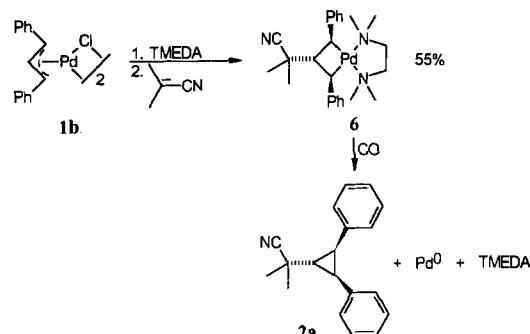


Schema 2.

die reaktive Zwischenstufe ist, da die Zugabe von konzentrierter wässriger HCl bei –15 °C spontan zur Ausfällung von Palladiumschwarz führte. Bei der Aufarbeitung wurde das Olefin **5** isoliert, welches aus der Monoprotonierung der Kohlenstoff-Palladium- $\sigma$ -Bindung in **4** und  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung hervorgehen scheint. Wir versuchten daraufhin, Palladacyclobutane mit zwei sekundären anstelle von zwei primären (vgl. **4**) Alkyl-Palladium-Bindungen unter Ausnutzung des „Aryleffektes“<sup>[4]</sup> herzustellen.

Die Reaktion von ( $\eta^3$ -1,3-Diphenylallyl)palladium mit deprotoniertem Isobutyronitril in THF/TMEDA (Schema 3)<sup>[6]</sup> bei –15 °C ergab eine gelbe Lösung, aus der beim Erwärmen auf Raumtemperatur ein gelbes Pulver ausfiel, das isoliert, gereinigt und chemisch sowie spektroskopisch identifiziert wurde. Ein Cyclopropanierungsprodukt wurde in diesem Fall nicht beobachtet.

Die Verbindung ist kinetisch inert bei Raumtemperatur und außerdem stabil gegenüber Luft und Wasser. Leitet man Kohlenmonoxid über eine Dichlormethanolösung dieser Kristalle, fällt Palladium unter Bildung des substituierten Cyclopropan **6** aus (reduktive Eliminierung).  $^1\text{H}$ -und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten legen nahe, daß das Palladacyclobutan **6** eine isolierbare Zwischenstufe ist (Tabelle 1).



Schema 3.

Tabelle 1. Physikalische und spektroskopische Eigenschaften von 6.

Schmp. 128 °C (Zers.); IR:  $\text{CHCl}_3$ :  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3000, 2972, 2912, 2228, 1586, 1484, 1460;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 7 Hz, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.12 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.86 (tt,  $J$  = 7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3.22 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, CH), 2.36 (s, 6H, 2NCH<sub>3</sub>), 2.55–2.40, 2.17–2.02 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.56 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, PhCH'), 1.44 (s, 6H, 2NCH<sub>3</sub>), 0.98 [s, 6H, 2(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CCN]

$^{13}\text{C-NMR}$  [a] ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 154.47 ( $\uparrow$ ), 128.35 ( $\downarrow$ ), 127.58 ( $\downarrow$ ), 126.34 ( $\uparrow$ ), 121.44 ( $\downarrow$ ), 63.23 ( $\downarrow$ ), 60.05 ( $\uparrow$ ), 48.66 ( $\downarrow$ ), 47.71 ( $\downarrow$ ), 45.20 ( $\uparrow$ ), 24.51 ( $\downarrow$ ), 5.21 ( $\downarrow$ ); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 261 (4), 193 (76), 115 (100), 91 (30)

[a] APT-Experiment (APT = attached proton test): auf Spin-Echos basierende Auswahl von Multiplicitäten von  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signalen. Quartäre Kohlenstoffatome und  $\text{CH}_2$ -Kohlenstoffatome geben positive Signale ( $\uparrow$ ), während  $\text{CH}$ - und  $\text{CH}_3$ -Kohlenstoffatome negative Signale ( $\downarrow$ ) liefern.

Langsames Verdunsten einer Dichlormethanlösung von 6 bei Raumtemperatur liefert Einkristalle, die für eine Röntgenkristallstrukturanalyse geeignet sind (Abb. 1)<sup>[7]</sup>. Das Molekül ist

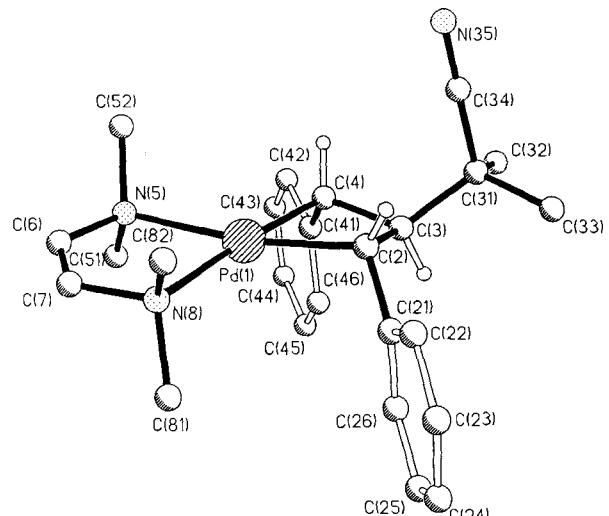


Abb. 1. Struktur von 6 im Kristall. Wasserstoffatome sind nur an C(2), C(3) und C(4) eingezeichnet. Die Numerierung ist nicht IUPAC-konform. Wichtige Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und -winkel [ $^\circ$ ]: Pd-C(2) 2.060(5), Pd-C(4) 2.048(4), Pd-N(5) 2.230(4), Pd-N(8) 2.233(4), C(2)-C(3) 1.535(6), C(3)-C(4) 1.532(6); C(2)-Pd-C(4) 69.8(2), N(5)-Pd-N(8) 81.7(2), Pd-C(2)-C(3) 93.2(3), Pd-C(2)-C(21) 115.3(3), C(21)-C(2)-C(3) 119.0(4), C(2)-C(3)-C(4) 100.1(3), C(2)-C(3)-C(31) 116.5(4), C(4)-C(3)-C(31) 116.3(4), C(3)-C(4)-Pd 93.7(3), C(3)-C(4)-C(41) 117.3(4), C(41)-C(4)-Pd 114.3(3).

nahezu symmetrisch und hat eine mittlere, nichtkristallographische  $C_s$ -Symmetrie bezüglich der Ebene, welche senkrecht zur Koordinationsebene steht und die C(6)-C(7)-Bindung halbiert (Abb. 2 oben). Die beiden Phenylringe sind annähernd coplanar ( $5^\circ$  zwischen den mittleren Ringebenen) und orthogonal orientiert ( $89^\circ$ ) in bezug auf die C(2)-Pd-C(4)-Ebene. Mit dieser Anordnung der beiden Phenylringe ist die Orbitalüberlappung der zwei Pd-C- $\sigma$ -Bindungen mit dem aromatischen  $\pi$ -Elektronensystem optimal. Das Palladiumzentrum ist verzerrt quadratisch-planar umgeben; mit einem Ligandeninnenswinkel am Palladium von 69.8(2) innerhalb der Palladacyclobutan-Teilstruktur und von 81.7(2) innerhalb der Diazapalladacyclo-pentan-Teilstruktur. Die Palladacyclobutan-Einheit ist nicht eben, sondern leicht gefaltet mit einem Faltungswinkel von  $161.4^\circ$  entlang der C(2)-C(4)-Diagonalen, d.h.  $18.6^\circ$  aus der Ebene heraus. Als Konsequenz des kleinen Faltungswinkels<sup>[8]</sup> sind die Substituenten an C(2), C(3) sowie C(3), C(4) ungünstig

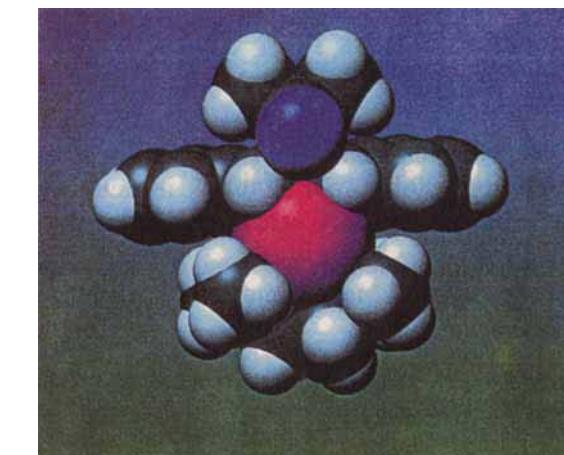
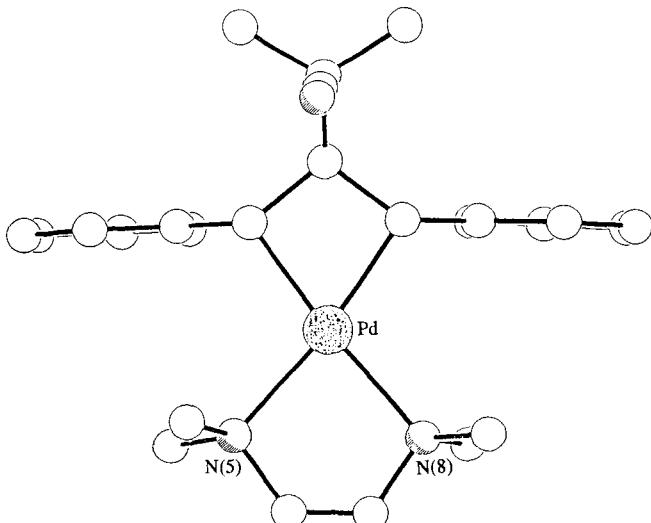


Abb. 2. Struktur von 6 im Kristall (Aufsicht). Oben: Kugel-Stab-Darstellung. Unten: Kalottenmodell.

gerweise beinah ekliptisch angeordnet (Abb. 3)<sup>[9, 10]</sup>. Die Palladium-Kohlenstoff-Bindungslängen [Pd-C(4) 2.048(4)  $\text{\AA}$ , Pd-C(2) 2.060(5)  $\text{\AA}$ ] liegen im üblichen Bereich. Die Länge der Pd-N-Bindung [2.230(4) und 2.233(4)  $\text{\AA}$ ], welche *trans* zur Pd-C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-Bindung steht, ist jedoch, in Einklang mit dem *trans*-Effekt<sup>[11]</sup>, ungewöhnlich lang.

Die beiden „inneren“ *ortho*-ständigen aromatischen Wasserstoffatome sind einander sehr nahe (2.57  $\text{\AA}$ ) und schirmen das Palladiumzentrum an der Unterseite des Moleküls von einem Angriff ab. Die Oberseite des Moleküls ist jedoch vergleichsweise leicht zugänglich (Abb. 2 unten), was die Reaktion des Palladiumzentrums mit Kohlenmonoxid ermöglicht<sup>[12]</sup>.

$\beta$ -Hydrid-Eliminierungen sind im allgemeinen schnell, erfordern jedoch eine synperiplanare Anordnung der reagierenden Einheiten. Im vorliegenden Beispiel sind die Torsionswinkel nicht weit entfernt von  $90^\circ$ ; sie betragen  $107^\circ$  [Pd-C(4)-C(3)-H(3)] und  $-107^\circ$  [Pd-C(2)-C(3)-H(3)] (Abb. 3). Deshalb ist die Alkenbildung effektiv blockiert. Das NMR-Spektrum (Lösungsmittel  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) von 6 ist temperaturabhängig. Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale der vier N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Kohlenstoffatome sind inäquivalent und erscheinen als zwei Singulets, in Einklang mit dem  $^1\text{H}$ -Spektrum (zwei Singulets, 6H, vgl. Lit.<sup>[9]</sup>). Kühl man auf  $-80^\circ\text{C}$ , spalten die zwei  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale der N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Kohlenstoffatome in vier Signale auf ( $T_c \approx 233^\circ\text{K}$ ,  $\Delta G_c^\ddagger = 10.5 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und das des CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Singulets in zwei

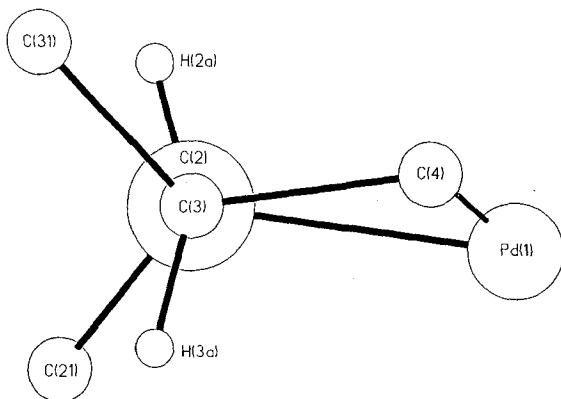
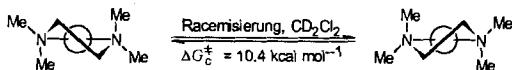


Abb. 3. Ausgewählte Torsionswinkel von 6.

Singulets ( $T_c \approx 208\text{ K}$ ,  $\Delta G_c^\ddagger = 10.4 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Darüber hinaus erscheinen zwei PdCHPh-Singulets ( $T_c \approx 218\text{ K}$ ,  $\Delta G_c^\ddagger = 10.3 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), und das Singulett der geminalen Dimethylkohlenstoffatome ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ) spaltet in zwei Singulets auf. Die Singulets des quartären Kohlenstoffatoms ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ), des Cyanokohlenstoffatoms sowie des Ringkohlenstoffatoms C(3) bleiben jedoch scharf bis hinab zu  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ .

Diese Ergebnisse können auf die folgenden konformativen Umwandlungen zurückgeführt werden: Das Molekül verliert seine „dynamische  $C_s$ -Symmetrie“; stattdessen erscheinen zwei Enantiomere in gleichen Anteilen ( $C_2$ -Symmetrie), die sich ineinander umwandeln (racemisieren<sup>[13]</sup>, Schema 4). Bei Raum-

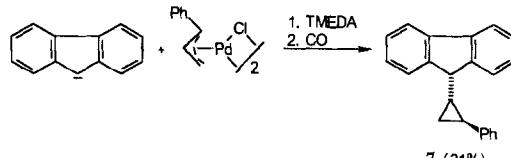
Schema 4. Racemisierung von 6 in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (der unterbrochene Kreis bezeichnet das Palladiumatom, andere Atome wurden weggelassen). Schematische Darstellung: Die Auslenkung der Methylenkohlenstoffatome aus der N-Pd-N-Ebene beträgt nur ca.  $0.026\text{--}0.05\text{ \AA}$ .

temperatur ergeben die aromatischen Kohlenstoffatome vier getrennte Signale ( $2 \times ipso$ ,  $4 \times ortho$ ,  $4 \times meta$ ,  $2 \times para$ ). Bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  spalten das Signal der *ipso*- und das Signal der *para*-Kohlenstoffatome in jeweils zwei Signale auf, wie bei der zuvor diskutierten gehinderten Racemisierung zu erwarten war. Das Signal der *ortho*- und das Signal der *meta*-Kohlenstoffatome spalten jedoch nicht nur in zwei, sondern sogar in vier Signale auf. Damit sind alle zwölf aromatischen Kohlenstoffatome äquivalent. Die gehinderte Racemisierung wird von einem Einfrieren der Phenylgruppenrotation begleitet. Wir nehmen an, daß die Rotationsbarriere der Phenylgruppen ähnlich hoch wie die Barriere der Racemisierung ist. Die C-Ph-Rotationsbarriere ( $\Delta G_c^\ddagger = 10 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) weist auf eine signifikante sterische Hindernis hin. Jede Phenylgruppe wird durch eine gegenüberstehende *N*-Methylgruppe behindert<sup>[14]</sup>.

Mit der Kristallstrukturanalyse von 6 und vom Endprodukt 2a<sup>[14]</sup> ist es möglich, den Verlauf der Umsetzung des ( $\eta^3$ -1,3-Diphenylallyl)palladium-Komplexes 1b mit deprotoniertem Isobutyronitril in Gegenwart von TMEDA zu beschreiben. Das sterisch gehinderte Nucleophil greift nicht das elektronenreiche Metallzentrum an, sondern stattdessen das zentrale Kohlenstoffatom des Allylliganden unter Bildung des Palladacyclobutans 6. Wegen der Abstoßung der beiden Phenylgruppen in 6 wird die spontane reduktive Eliminierung zum *cis*-diphenylierten Cyclopropan 2a erschwert. Durch Überleiten von Kohlenmonoxid über die Reaktionslösung wird die Cyclopropanierung

jedoch beschleunigt und die Ausbeuten werden verbessert<sup>[2, 15]</sup>. Dies hat mehrere Gründe: Kohlenmonoxid ist nicht nur gut zugänglich, sondern auch eine starke  $\pi$ -Säure. Durch Angriff des 16-Elektronen-Metallacyclus von „oben“ (Abb. 2 unten) zieht es Elektronendichte vom Palladium ab und erleichtert dadurch die reduktive Eliminierung und Umwandlung des 1,3-Propadiylliganden in das entsprechende Cyclopropan. Ein 18-Elektronen-Übergangszustand oder -Intermediat scheint auf dem Weg von 6 zu 2a in Gegenwart von Kohlenmonoxid nahezu liegend<sup>[12]</sup>. In jedem Fall muß der transannulare C(2) ··· C(4)-Abstand in 6 (2.35 Å) wesentlich verkürzt werden, und zwar auf ca. 1.55 Å in 2a<sup>[14]</sup>, entsprechend der neuen C-C-Bindung.

Greift das nucleophile Enolat den  $\eta^3$ -Allyl-Komplex am Palladium zu Beginn über sein Heteroatom, z.B. Sauerstoff, an, während die Bildung des Palladacyclobutans anschließend auf einem begünstigten intramolekularen Weg abläuft? Wir fanden, daß das Fluoren-Anion ( $pK_a = 23$ ), welches keinerlei Heteroatom aufweist, ebenfalls in der Lage ist, die Cyclopropanierung herbeizuführen (Schema 5). Daher scheint der direkte Angriff des sterisch gehinderten nucleophilen Kohlenstoffatoms am Zentrum des Allylliganden am wahrscheinlichsten.



Schema 5.

Fazit: Wir haben die experimentellen Bedingungen zur Umwandlung einer Reihe von  $\eta^3$ -Allyl-Pd-Komplexen in Cyclopropane definiert. Palladacyclobutan ist das Schlüsselintermediat, anhand dessen Struktur es möglich ist, den Reaktionsweg vom Ausgangsmaterial bis zum Produkt von Grund auf zu analysieren. Die Titelverbindung als neuer Typ von Metallacyclen gehört zur wachsenden Zahl der Metallacyclobutane, welche von allgemeiner Relevanz in der Katalyse sind<sup>[16]</sup>.

Eingegangen am 4. Juli 1994 [Z 7095]

**Stichworte:** Cyclopropanierung · Palladacyclobutane · Palladiumverbindungen

- [1] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, S. 881–919; B. M. Trost, *Angew. Chem.* 1989, **101**, 1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, **28**, 1173; C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallic Chemistry*, Teubner, Stuttgart, 1993.
- [2] H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem.* 1992, **104**, 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, **31**, 234.
- [3] A. Wilde, A. R. Otte, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 615.
- [4] A. R. Otte, A. Wilde, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 1994, **106**, 1352; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, **33**, 1280.
- [5] Homologe Platinacyclobutane sind stabil und bekannt: C. Carfagna, R. Galarraga, A. Musco, R. Santi, *Organometallics* 1991, **10**, 3956, zit. Lit.
- [6] Die Reaktion von ( $\eta^3$ -Allyl)palladium-Komplexen mit TMEDA wurde untersucht: L. S. Hegedus, B. Åkermark, D. J. Olsen, O. P. Anderson, K. Zetterberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 697.
- [7] Kristalldaten von 6: orthorhombisch,  $a = 10.737(4)$ ,  $b = 11.023(2)$ ,  $c = 20.284(7)$  Å,  $V = 2307$  Å<sup>3</sup>, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.34 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 7.9 \text{ cm}^{-1}$ , 2507 unabhängig beobachtete Reflexe mit  $[(F_0) > \sigma(F_0)]$ ,  $2\theta \leq 55^\circ$ , verfeinert zu  $R = 0.032$ ,  $R_w = 0.032$ , Siemens-P4-Diffraktometer,  $\omega$ -Scans, MoK $\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Struktur wurde durch Direkte Methoden gelöst; die Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Es liegt eine 50/50 oben-unten/unten-oben Störung (eher statisch als dynamisch) der C(6)-C(7)-Bindung vor. Diese Atome wurden verfeinert, wobei C-C- und C-N-Abstände festgehalten wurden. Den H-Atomen wurden isotrope thermische Parameter zugeordnet und sie wurden

- zusammen mit den dazugehörigen Kohlenstoffatomen variiert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [8] Konformationsanalyse von Cyclobutan und heterocyclischen Analoga: R. M. Moriarty, *Top. Stereochem.* **1974**, 8, 271–421. Bei einem quadratisch-planaren  $D_{4h}$ -symmetrischen Cyclobutan sind die H-Atome vollständig ekliptisch angeordnet, und die Summe der Innenwinkel beträgt  $4 \times 90^\circ = 360^\circ$ . Normalerweise weichen Cyclobutane dieser ungünstigen Konformation durch Faltung aus.
- [9] Die leichte Faltung des Palladacyclobutans wird begleitet durch Annäherung eines der N-Methylprotonen an N(5) und N(8) an die  $\pi$ -Seite der benachbarten Phenylgruppen (2.58 Å bzw. 2.67 Å). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet darauf hin, daß dieser enge Kontakt in Lösung bestehen bleibt [die  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Signale sind ungleich ( $\delta = 2.36$  (6 H, s), 1.44 (6 H, s)), d. h. die anisotrope Abschirmung durch die zwei seitlichen Phenylringe verursacht eine Hochfeldverschiebung von  $\Delta\delta$  ca. 1].
- [10] Das einzige verwandte System ist ein Bis(methoxycarbonyl)-substituiertes Palladacyclobutan-3-on (ein substituiertes Oxopropandiyl), dessen Vierring jedoch deutlich gefaltet ist ( $53^\circ$ ). Dies geht einher mit einer Pyramidalisierung des Carbonylzentrums. Außerdem ist in diesem Fall eine  $\beta$ -Hybrid-Eliminierung strukturell unmöglich: R. D. W. Kemmitt, P. McKenna, D. R. Russell, L. J. S. Sherry, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 259.
- [11] W. de Graaf, J. Boersma, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1989**, 8, 2907. (Ähnliche Pd-N-Bindungslängen (2.23 Å) treten auf, wenn die Bindungen *trans* zu Vinyl-sp<sup>2</sup>-Kohlenstoff sind: C. Arlen, M. Pfeffer, O. Bars, D. Grandjean, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**, 1535).
- [12]  $\pi$ -Acceptor-vermittelte reduktive Eliminierung von Pt<sup>II</sup> in Platin(iv)-Cyclobutanen: F. J. McQuillin, K. G. Powell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 2123.  $\pi$ -Acceptor-vermittelte reduktive Eliminierung ( $\text{Ni}^{2+} \rightarrow \text{Ni}$ ) mit C-C-Bindungsknüpfung: T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3350, 3360. Kohlenmonoxid-unterstützte reduktive Eliminierung ( $\text{Pd}^{2+} \rightarrow \text{Pd}$ ) in Dimethylpalladium(ii)-Komplexen: T. Ito, H. Tsuchiya, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 77, 1319.
- [13] Die Racemisierung kann auch über eine reversible Pd-N-Bindungsspaltung ablaufen. Da das Palladacyclobutan symmetrisch ist, kann der Mechanismus der Racemisierung nicht identifiziert werden. Vgl. auch A. Gogoll, J. Örnborg, H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3631.
- [14] Die Struktur von **2a** wird derzeit ermittelt.
- [15] Die Umwandlung von isoliertem Palladacyclobutan **6** in **2a** kann auch herbeigeführt werden durch isoelektronisches  $\text{NO}^+$  (aus  $\text{NO}^+\text{PF}_6^-$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) sowie durch oxidative Addition von Iod (oder Methyliodid), vermutlich über eine  $\text{Pd}^{IV}$ -Zwischenstufe.
- [16] Metallacyclobutane von frühen Übergangsmetallen als reaktive Zwischenstufen in der Olefin-Metathese: J. Feldman, R. R. Schrock, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, 39, 1–74; siehe auch E. B. Tjaden, G. L. Casty, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9814; K. Ohe, H. Matsuda, T. Morimoto, S. Ogoshi, N. Chatani, S. Murai, *ibid.* **1994**, 116, 425.

Chemie der Einschlußverbindungen, für die chemische Katalyse und für die Herstellung neuartiger optischer und elektronischer Bauteile von Nutzen sein könnten<sup>[15–24]</sup>. Vor dem Hintergrund einer neuen Design-Konzeption beschreiben wir hier detailliert konformativ und thermodynamische Voraussetzungen für die Selbstorganisation von Peptiden in Lösung. Wir stellen das erste hochauflöste Strukturmodell für die kürzlich beschriebenen röhrenförmigen Peptid-Nanostrukturen (Peptid-Nanoröhren) und Transmembran-Ionenkanälen vor<sup>[15–17]</sup>. Konstruiert wurde ein selektiv N-methyliertes cyclisches Peptid, das in apolaren organischen Lösungsmitteln durch Selbstorganisation ein diskretes zylindrisches lösliches Assoziat bildet. Unter geeigneten Bedingungen organisiert sich das Peptid zu einem einzigartigen Kristall, der eine Porenstruktur in Form einer geordneten, parallelen Anordnung von wassergefüllten Kanälen (7–8 Å Durchmesser) aufweist. Die innere Oberfläche dieser Kanäle ist amphiphil, wobei sich hydrophobe und hydrophile Bereiche jeweils nach ca. 11 Å abwechseln. Die Strukturen und die thermodynamischen Eigenschaften wurden  $^1\text{H-NMR}$ - und FT-IR-spektroskopisch sowie durch eine hochauflösende Kristallstrukturanalyse bestimmt.

Die neueren Entwürfe von Peptid-Nanoröhren basieren auf der Annahme, daß cyclische Peptide mit alternierenden D- und L-Aminosäureresten einen flachen Ring bilden können, in dem die Ebenen der Amidgruppen des Gerüstes ungefähr senkrecht zur Ebene des Rings angeordnet sind<sup>[15–17]</sup>. Weiterhin wurde postuliert, daß diese Konformation unter geeigneten Bedingungen energetisch begünstigt ist, so daß durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und Wechselwirkungen, die zur Ringstapelung führen, hohle, röhrenförmige, an den Enden offene Assoziate gebildet werden. Die zentrale Struktur-Voraussetzung für die Bildung einer röhrenartigen Struktur durch mehrfache Ringstapelung ist die räumliche Anordnung der Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren und -Acceptoren des Gerüsts auf *beiden* Seiten des (monomeren) Peptidrings<sup>[15–17]</sup>. Ist wie bei unserem Design der Wasserstoffbrückenbindungs-Donor durch selektive Methylierung von Amid-N-Funktionalitäten des Gerüsts auf einer Seite des Peptidrings blockiert, kann ein derartiges ringsförmiges Peptid keine Struktur mit einem ausgedehnten Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen, sondern nur eine dimere, antiparallel gestapelte, zylindrische Struktur bilden, die als zentrale Wiederholungseinheit der größeren Peptid-Nanoröhren anzusehen ist. Das cyclische Octapeptid *cyclo*[-(L-Phe- $N^2$ -Me-D-Ala)<sub>4</sub>] **1** (Schema 1) wurde für diesen Zweck synthetisiert<sup>[25]</sup>. Im folgenden werden die Überlegungen erläutert, die zur Wahl dieser Sequenz und der Aminosäurereste führten. Nach Molecular-modeling-Rechnungen reicht die Methylierung von Amid-N-Funktionalitäten an den Alaninresten aus, um eine Seite des mutmaßlichen Peptidrings für intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und Wechselwirkungen, die zur Ringstapelung führen, wirkungsvoll zu blockieren. Darüberhinaus sollte die Symmetrie des Peptids intermolekulare Packungswechselwirkungen im Kristall begünstigen, so daß eine detaillierte Charakterisierung durch Kristallstrukturanalyse möglich wird. Um auch die Struktur-Voraussetzungen und die Thermodynamik der Selbstorganisation des Peptids in apolaren Medien, die uns kürzlich beim Design von Transmembran-Ionenkanälen begegnete<sup>[16]</sup>, zu verstehen, wurde der Peptidring mit hydrophoben Resten versehen, so daß das monomere Peptid und das resultierende Assoziat in apolaren organischen Lösungsmitteln löslich sein sollten. Die Ergebnisse der  $^1\text{H-NMR}$ - und FT-IR-spektroskopischen Untersuchungen sowie einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse stützen eindeutig die Richtigkeit unserer Überlegungen zum Design eines Strukturmodells für Peptid-Nanoröhren und Transmembran-Ionenkanälen.

## Strukturelle und thermodynamische Voraussetzungen für die Bildung selbstorganisierter röhrenförmiger Peptid-Nanostrukturen\*\*

M. Reza Ghadiri\*, Kenji Kobayashi, Juan R. Granja, Raj K. Chadha und Duncan E. McRee

Das Design von molekularen Objekten mit vorausbestimmten Formen und Funktionen gehört seit wenigen Jahren zu den intensiv bearbeiteten Gebieten der chemischen und werkstoffkundlichen Forschung<sup>[11–14]</sup>. Auf besonders großes Interesse stößt dabei das rationale Design röhrenartiger Strukturen, da solche Strukturen für molekulare Transportvorgänge, für die

[\*] Prof. M. R. Ghadiri, Dr. K. Kobayashi, Dr. J. R. Granja, Dr. R. K. Chadha, Dr. D. E. McRee  
Departments of Chemistry and Molecular Biology  
The Scripps Research Institute  
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92307 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-6656

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom US Office of Naval Research gefördert. K. K. dankt dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur für ein Postdoktorandenstipendium, J. R. G. dem NSCORT für ein Stipendium. Wir danken D.-H. Huang und M. A. Case für die NMR-spektroskopischen Messungen, G. Siuzdak für die massenspektrometrischen Analysen, G. M. Morris für die Computer-Graphik-Darstellungen und Prof. G. Sheldrick für wertvolle Hinweise zu den Kristallstrukturanalysen.