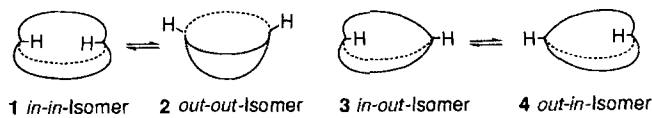


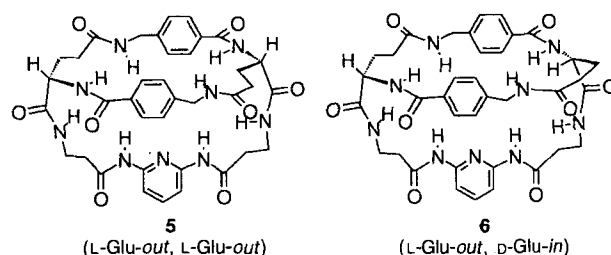
- [5] J. E. Kichham, S. J. Loeb, S. L. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7031; J. E. Kichham, S. J. Loeb, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1848; J. E. Kichham, S. J. Loeb, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4351.
- [6] Abkürzungen: [12]NO₃: Aza-12-krone-4, [15]NO₄: Aza-15-krone-5, [18]NO₃: Aza-18-krone-6, [18]N₂O₄: 4,13-Diaza-18-krone-6, nbd: Norbornadien.
- [7] H. M. Colquhoun, S. M. Doughty, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 135.
- [8] Kristallographische Daten für [PtCl₂(PEt₃)([18]NO₃)]: C₁₈H₄₀Cl₂NO₃Pt, monoklin, *P*2₁/c, *a* = 14.072(8), *b* = 11.960(4), *c* = 15.434(3) Å, β = 97.65(3)°, *V* = 2574(2) Å³, *Z* = 4, ρ_{ber.} = 1.67 g cm⁻³, μ(MoKα) = 58.02 cm⁻¹. Rigaku AFC6S-Diffraktometer, 1948 Reflexe mit *F*_o² > 3 σ(*F*_o²), *R* = 0.0445 und *R*_w = 0.0544. Kristallographische Daten für {[PtCl₂(PEt₃)(NH₃)] · [PtCl₂(PEt₃)([18]NO₃)]}: C₂₄H₃₈Cl₂N₂O₃P₂Pt₂, monoklin, *P*2₁/n, *a* = 7.980(8), *b* = 42.004(9), *c* = 11.623(4) Å, β = 97.17(5)°, *V* = 3865(3) Å³, *Z* = 4, ρ_{ber.} = 1.80 g cm⁻³, μ(MoKα) = 75.92 cm⁻¹. Rigaku AFC6S Diffraktometer, 2074 Reflexe mit *F*_o² > 3 σ(*F*_o²), *R* = 0.0445 und *R*_w = 0.0544. Die Datensätze wurden durch empirische Absorptionskorrekturen verfeinert und die Strukturen mit Standard-Patterson- und Differenz-Fourier-Methoden ermittelt. Alle Atome, mit Ausnahme der Kohlenstoffatome in {[PtCl₂(PEt₃)(NH₃)] · [PtCl₂(PEt₃)([18]NO₃)]} wurden anisotrop verfeinert [11–15].
- [9] Zur Auswertung der Daten aus den NMR-Titrationen wurde das Programm EQNMR benutzt: M. J. Hynes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 311. Bindungskonstanten für [PtCl₂(PEt₃)([18]NO₃)] und [PtCl₂(PEt₃)([18]NO₃)] wurden noch nicht ermittelt.
- [10] R. G. Gunther, D. S. Martin, Jr., *Inorg. Chim. Acta* **1972**, *6*, 81.
- [11] TEXSAN-TEXRAY Structure Analysis Package, Molecular Structure Corp., The Woodlands, TX, USA, **1985**.
- [12] D. T. Cromer, J. T. Waber, *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV, Kynoch Press, Birmingham, **1974**, Table 2.2A.
- [13] J. A. Ibers, H. A. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1974**, *17*, 781.
- [14] D. T. Cromer, *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV, Kynoch Press, Birmingham, **1974**, Table 2.3.1.
- [15] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.



Schema 1. Schematische Darstellung der homöomorphen Isomerisierung.

verbrückenden Ketten geeignet markiert ist, und lediglich die Orientierungen der Substituenten an den Brückenkopf-Atomen vertauscht. Zwar wurden viele Isomere von bicyclischen Verbindungen mit tetraedrisch umgebenen Kohlenstoff-Brückenkopf-Atomen synthetisiert^[3], doch ist die Umwandlung solcher Verbindungen ineinander durch eine homöomorphe Isomerisierung nur selten beschrieben worden^[4]. Die homöomorphe *in-out*-Isomerie wurde erstmals bei großen bicyclischen Polyethern^[5] anhand von Änderungen in deren Tieftemperatur-NMR-Spektren festgestellt. Auch die homöomorphe *in-in*→*out-out*-Isomerisierung von Bicyclo[6.5.1]tetradecan^[3c] wurde NMR-spektroskopisch beobachtet.

Unsere Arbeiten richten sich auf die Herstellung von Makrobicyclen, die als Rezeptoren für Peptid-Derivate fungieren sollen und für diesen Zweck Bindungsstellen für den Carbonsäure-Terminus eines peptidischen Gastmoleküls sowie Amidfunktionalitäten zur Bindung an dessen Rückgrat aufweisen^[6]. Über die Synthese des racemischen C₂-symmetrischen Makrobicyclus **5** (L-Glu, L-Glu), der zusammen mit dem diastereomeren Makrobicyclus **6** (L-Glu, D-Glu) erhalten wurde, haben wir berichtet^[6b]. In Lösung liegt lediglich das *out-out*-Isomer **5** vor; das entsprechende *in-in*-Isomer wird nicht gebildet. Der diastereomere Makrobicyclus **6** kann als *in-out*-Isomer aufgefaßt werden, dessen homöomorphe Isomerisierung das spiegelbildliche *out-in*-Isomer liefert (L-Glu-*out*, D-Glu-*in* ↔ L-Glu-*in*, D-Glu-*out*). Wir berichten hier über einen ähnlichen Makrobicyclus, der in Form von zwei *in-out*-Atropisomeren isoliert wurde, die sich in DMSO bei Raumtemperatur mit einer Halbwertszeit von wenigen Tagen ineinander umwandeln.



Unsere anfänglichen Untersuchungen^[6b] zur Konformation von **5** in Lösung hatten ergeben, daß die Amidopyridineinheit in das Innere des Moleküls gerichtet und zwischen den aromatischen Gruppen der beiden anderen Ketten in einer Konformation angeordnet ist, die zur Bindung von Peptiden nicht geeignet sein sollte. Darüber hinaus ist **5** lediglich in polaren Solventen wie DMSO löslich, so daß starke Wasserstoffbrückenbindungen in Wirt-Gast-Komplexen unwahrscheinlich sind. Daher synthetisierten wir den Makrobicyclus **10**, in dem die β-Alanin-Einheiten von **5** durch den lipophileren Asparaginsäuremonobenzylester ersetzt sind. Verbindung **10** wurde auf gleichem Wege wie **5** hergestellt (Schema 2). Auch hier wurde wegen der Racemisierung der Glutaminsäuregruppen im Lauf der Synthese ein Gemisch aus diastereomeren Makrobicyclen isoliert, darunter die gewünschten C₂-symmetrischen Makrobicyclen **10** (L-Glu, L-Asp, L-Asp, L-Glu) und **11** (D-Glu, L-Asp, L-Asp, D-Glu)^[7].

Homöomorphe Isomerie in einem Peptid-Makrobicyclus**

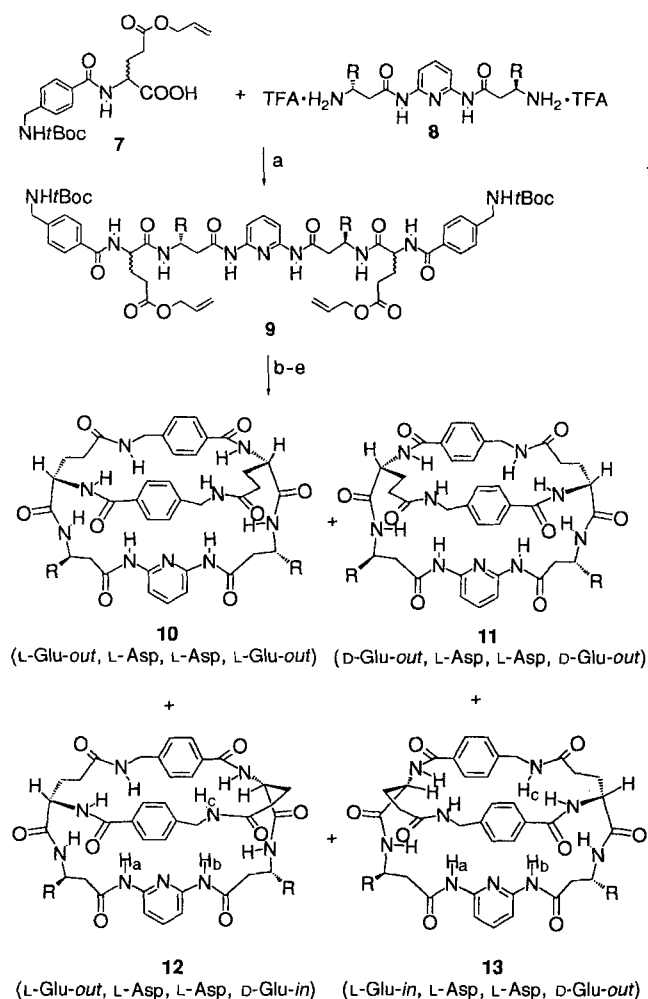
Richard S. Wareham, Jeremy D. Kilburn*,
David L. Turner, Nicholas H. Rees und
Duncan S. Holmes

Bicyclen mit tetraedrisch umgebenen Kohlenstoffatomen in den Brückenkopfpositionen weisen eine ungewöhnliche Form von Isomerie auf: Sie können als *in-in*-, **1**, und *out-out*-, **2**, sowie als *in-out*-Isomer, **3** und **4**, vorliegen (Schema 1)^[1]. Die Isomere (Atropisomere) **1** und **2** lassen sich ineinander überführen, indem eine der verbrückenden Ketten durch die Mitte des durch die beiden anderen gebildeten Rings hindurchschwingt und die Innenseite des Moleküls nach außen gekehrt wird – ein Vorgang, den man homöomorphe Isomerisierung nennt^[2]. Eine ähnliche Isomerisierung ist bei den *in-out*-Isomeren **3** und **4** möglich. Allerdings sind diese Strukturen entartet, falls nicht eine der

[*] Dr. J. D. Kilburn, Dr. R. S. Wareham, Dr. D. L. Turner, Dr. N. H. Rees
Department of Chemistry, University of Southampton
Highfield, GB-Southampton SO17 1BJ (Großbritannien)
Telefax: Int. +1703/593781
E-mail: J.D.K.1@oton.ac.uk

Dr. D. S. Holmes
Department of Biomolecular Structure
Glaxo Research and Development Ltd.
Greenford, Middlesex (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde von Glaxo Research and Development Ltd. und vom SERC durch ein CASE-Stipendium für R. S. W. gefördert. Wir danken Dr. Graham Calder, Rowett Research Institute, Aberdeen (Großbritannien), für die Durchführung der Aminosäureanalysen.



Scheme 2. Synthese der Makrobicyklen 10–13. a) PyBOP, DIPEA, DMF (57%); b) 5 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 12.5 Mol-% Ph_3P , Pyrrolidin, CH_2Cl_2 (100%); c) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, DCC, THF; d) 25proz. TFA in CH_2Cl_2 ; e) Zugabe des Bis(TFA)-Salzes in DMF mit einer Spritzenpumpe zu einer Lösung von DIPEA (6.0 Äquiv.) in CH_3CN bei 30 °C, Endkonzentration 5 M (30% Gesamtausbeute für 10–13 über drei Stufen). R = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; Boc = Benzyloxycarbonyl; PyBOP = Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; DIPEA = Diisopropylethylamin; DCC = Dicyclohexylcarbodiimid; TFA = Trifluoressigsäure.

Zwei weitere Makrobicyklen 12 und 13, die unterschiedliche R_F -Werte haben, sind nach den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Untersuchung nicht C_2 -symmetrisch (Abb. 1). Die reinen Isomere wandelten sich in DMSO bei Raumtemperatur in mehreren Tagen jeweils in eine Mischung aus beiden Verbindungen um. Ausgehend von einer reinen Probe der später im Unterschuß vorliegenden Komponente wurden im Lauf der Gleichgewichtseinstellung im ^1H -NMR-Spektrum bei 20 °C drei Paare von Amid-Protonen-Signalen beobachtet (NH_a , NH_b , NH_c in Schema 2). Aus der zeitlichen Änderung der Integrale dieser Signale wurde für die Hauptkomponente eine Halbwertszeit von 158 h bestimmt ($k_{20} = 1.22 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$). Das endgültige Verhältnis der Komponenten betrug 62:38, was einer Energiedifferenz von 1.16 kJ mol^{-1} entspricht. Aus den Meßwerten gegen Ende der Gleichgewichtseinstellung bei 50 °C wurde eine Halbwertszeit von 4 h ($k_{50} = 4.84 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) und die Aktivierungsenergie der Umwandlung zu etwa 95 kJ mol^{-1} bestimmt. Die Aminosäureanalysen von 12 und 13 ergaben, daß beide Verbindungen aus L-Asparaginsäure sowie zu gleichen Teilen aus L- und D-Glutaminsäure aufgebaut sind^[8]. Darüber hinaus deuten die Abstände zwischen den Protonen an den Pep-

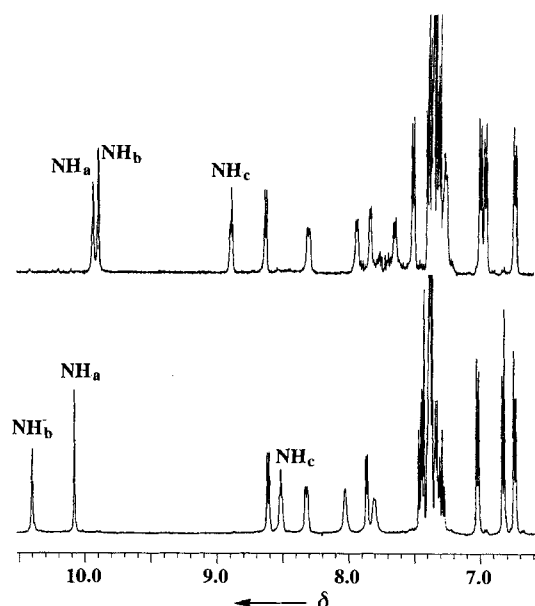


Abb. 1. 500-MHz- ^1H -NMR-Spektren der Neben- (oben) und der Hauptkomponente (unten) des Gemisches aus den Makrobicyklen 12 und 13.

tidbindungen (beruhend auf den aus den ROESY-NMR-Spektren jedes Isomers ermittelten selbstkonsistenten Abstandseinschränkungen) zweifelsfrei auf eine *trans*-Konfiguration aller Amidbindungen in beiden Verbindungen hin. Dieser Befund schließt die Möglichkeit einer *cis-trans*-Isomerie einer der Amidbindungen als Ursache für das Vorliegen der beiden Isomere aus. Daher lag die Vermutung nahe, daß eine konformative (homöomorphe) Isomerisierung der beiden atropisomeren Makrobicyklen 12 (L-Glu-out, L-Asp, L-Asp, D-Glu-in) und 13 (L-Glu-in, L-Asp, L-Asp, D-Glu-out) stattfindet, die wegen der Chiralitätszentren in den Asparaginsäureeinheiten unterscheidbar sind.

Bei der Umwandlung von 12 und 13 ineinander muß eine der verbrückenden Ketten durch den aus den beiden anderen gebildeten Ring hindurchschwingen. Um den für diesen Prozeß wahrscheinlichsten Mechanismus aufzuzeigen, haben wir die Konformation von 12 und die von 13 in DMSO bestimmt. Dazu dienten Distanzgeometrierechnungen^[9] mit aus den ROESY-NMR-Spektren ermittelten selbstkonsistenten Abstandseinschränkungen^[10]. Anhand der Ergebnisse der 500-MHz-ROESY-, -TOCSY- und -COSY-NMR-Spektren gelang nach einem bereits beschriebenen Vorgehen^[6b] die vollständige Interpretation der NMR-Spektren von 12 und 13. Die Abstandseinschränkungen wurden aus den ROESY-NMR-Spektren der beiden Isomere ermittelt, wobei ein Modell benutzt wurde, in dem die D- und L-Konfigurationen an den Brückenkopfatom festgelegt und die absoluten Konfigurationen an den Benzylester-substituierten Kohlenstoffatom offen gelassen wurden. Die Methylenprotonen der mit Phenyleneinheiten aufgebauten Ketten konnten problemlos stereochemisch zugeordnet werden. Zwar rotieren die Phenylringe in beiden Isomeren rasch, doch gelang es unter Annahme von Ringflips um 180° ^[6b], einige Kreuzpeaks spezifisch der einen oder anderen Seite eines jeden Phenylrings zuzuordnen. Die Orientierung des einen Phenylrings war deutlich ausgeprägter als die des anderen, was auf eine zentrale Position in der Struktur deutet. Die für beide Isomere mit Ausnahme der Benzylester-Substituenten exakt ermittelten Strukturen sind nahezu spiegelbildlich zueinander – sieht man davon ab, daß wegen der begrenzten für die Datensammlung zur Verfügung stehenden Zeit die Protonenabstände der

Neben- und Hauptkomponente nur mit einer Genauigkeit von ± 0.45 bzw. ± 0.40 nm bestimmt werden konnten. Die Ähnlichkeit der beiden Konformationen ist in Einklang mit den Parallelen in den NMR-Kopplungsmustern und dem Befund, daß sich die Signallagen entsprechender Protonen der beiden Isomere in den NMR-Spektren um nicht mehr als 0.5 ppm unterscheiden. Allerdings sind die absoluten Konfigurationen an den Benzylester-substituierten Kohlenstoffatomen nicht eindeutig bestimmt, da Randbedingungen zum Teil aufgrund von Signalüberlappungen nicht festgelegt werden konnten. Angesichts des geringen Energieunterschieds zwischen den Konformeren, der eine große sterische Freiheit der Estergruppen in *beiden* Isomeren widerspiegelt, und des Fehlens von Kreuzpeaks mit den Methylenprotonen der Benzylestergruppen überrascht diese Unsicherheit nicht. Dennoch paßt die Unterschlußkomponente (Abb. 2) etwas besser zur Struktur 13.

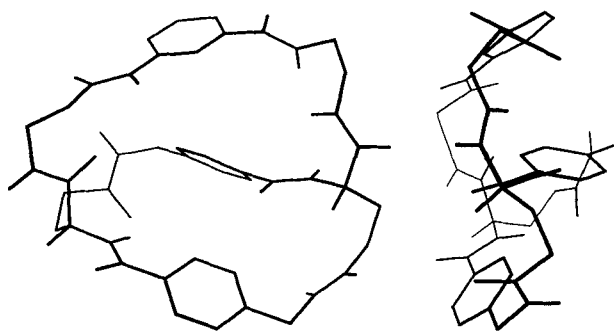


Abb. 2. Ansicht der Lösungskonformation des Unterschluß-Atropisomers (Aufsicht und Seitenansicht). Die Wasserstoffatome (mit Ausnahme der NH- und der beiden Brückenkopf-Protonen) und die Benzylestersubstituenten sind weggelassen. Alle Protonen (mit Ausnahme der an die Kette mit der Amidopyridineinheit gebundenen) wurden stereochemisch zugeordnet. Die Distanzgeometrierechnungen basierten auf 68 oberen und 60 unteren Grenzwerten für die Abstandseinschränkungen, von denen keiner um mehr als 0.5 Å überschritten wurde. Diese Konformation entspricht vermutlich der von 13 (siehe Text).

Aus den ermittelten Lösungskonformationen geht eindeutig hervor, daß die isolierten Isomere tatsächlich die beiden Atropisomere 12 und 13 des (L-Glu, L-Asp, L-Asp, D-Glu)-Makrobicyclus sind. Während in der Lösungskonformation des *out-out*-Makrobicyclus 5^[6b] die Amidopyridineinheit in das Innere des Moleküls gerichtet und zwischen den aromatischen Gruppen der beiden anderen Ketten plaziert ist, befindet sie sich in den Lösungskonformationen der *in-out*-Makrobicyclus 12 und 13 an der Peripherie des Moleküls, so daß nun einer der beiden Phenylenringe zwischen der Amidopyridineinheit und dem anderen Phenylenring angeordnet ist. Diese Konformationen legen für die Isomerisierung einen Mechanismus nahe, bei dem die verbrückende Kette mit dem zwischen der Amidopyridineinheit und einem Phenylenring angeordneten Phenylenring durch den aus den beiden anderen Ketten gebildeten Ring hindurchschwingt. Die gemessene Aktivierungsenergie für die Umwandlung (95 kJ mol^{-1}) ist für einen Übergangszustand mit nicht-planaren Peptidbindungen entsprechend hoch. CPK-Modelle veranschaulichen, daß die Umwandlung tatsächliche beachtliche Drehungen um die Amidbindungen erfordern sollte, und daß der alternative Mechanismus eines Durchschwingens der Diamidopyridin-Kette sterisch ungünstiger ist.

Wir konnten erstmals zwei sich ineinander umwandelnde Atropisomere eines *in-out*-Bicyclus mit tetraedrisch umgebenen Kohlenstoffatomen in den Brückenkopfpositionen isolieren und

die Konformationen dieser Isomere in Lösung bestimmen. Für die Umwandlung, eine homöomorphe Isomerisierung, wurde ein plausibler Mechanismus aufgezeigt.

Eingegangen am 26. Juni 1995 [Z 8132]

Stichworte: Atropisomerie · Isomerisierungen · Makrocyclen

- [1] Für eine Diskussion der weithin akzeptierten, aber nicht vollkommen eindeutigen *in-in/out-out*-Nomenklatur siehe Lit. [4, 5 b].
- [2] a) C. H. Parks, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431; b) *ibid.* **1972**, *94*, 7184.
- [3] Siehe beispielsweise: a) J. D. Winkler, E. A. Gretler, P. G. Willard, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1973, zit. Lit.; b) R. S. Macomber, D. E. Rardon, T. J. Emge, *ibid.* **1992**, *57*, 433, zit. Lit.; c) M. Saunders, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1791, zit. Lit.
- [4] Bicyclen mit Stickstoff-Brückenkopf-Atomen können ebenfalls als *in-in*, *out-out*- oder *in-out*-Isomere vorliegen und sind ausführlich untersucht worden: R. W. Alder, E. Heilbronner, E. Honegger, A. B. McEwen, R. E. Moss, E. Olefirowicz, P. A. Petillo, R. B. Sessions, G. R. Weisman, J. M. White, Z.-Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6580, zit. Lit. Allerdings können die Isomere sich einfach durch Inversion an den Stickstoffatomen ineinander umwandeln, was keine homöomorphe Isomerisierung ist.
- [5] a) B. J. Gregory, A. H. Haines, P. Karntiang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 918; b) A. H. Haines, P. Karntiang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2577.
- [6] a) G. J. Pernia, J. D. Kilburn, M. Rowley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 305; b) R. S. Wareham, J. D. Kilburn, N. H. Rees, D. L. Turner, A. R. Leach, D. S. Holmes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3047; c) C. P. Waymark, J. D. Kilburn, I. Gillies, *ibid.* **1995**, *36*, 3051.
- [7] Starke Ähnlichkeiten in den 1D-¹H-NMR- und ROESY-Spektren von 5 einerseits und von 10 sowie 11 andererseits deuten darauf hin, daß 10 und 11 ebenfalls *out-out*-Isomere sind, deren Pyridineinheit wie bei 5 in das Innere des Moleküls gerichtet ist. Wir konnten keine Verbindungen isolieren, die möglicherweise *in-in*-Konformation aufweisen.
- [8] Zur Aminosäureanalyse wurden 12 oder 13 vollständig hydrolysiert und die gebildeten Aminosäuren in die entsprechenden *N*-Pentafluorpropionyl-methylester überführt. Eine Trennung der D- und L-Isomere gelang an einer Chiralil-L-Val-Kapillarsäule.
- [9] P. Güntert, W. Braun, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.* **1991**, *217*, 517.
- [10] D. L. Turner, *J. Magn. Reson.* **1994**, *A107*, 239.

Ein kationisches 1,3-Diphospha-2,4-dipallada(II)-tricyclo[1.1.1]pentan-Derivat: das erste strukturell charakterisierte pyramidale μ_2 -Phosphiniden **

Yves Canac, Antoine Baceiredo, Heinz Gornitzka, Dietmar Stalke und Guy Bertrand*

Professor Herbert Roesky zum 60. Geburtstag gewidmet

Phosphinidene können auf sechs Arten koordiniert sein (Schema 1, A–F)^[1]. Kürzlich wurden einige Beispiele stabiler η^1 (gewinkelter)^[1a–c, 2] und η^1 (linearer)-Phosphiniden-Komplexe^[3] (Typ A bzw. B) synthetisiert. μ_3 - und μ_4 -verbrückende Phosphinidene (Typ C bzw. D) wurden in vielfältiger Weise als Bausteine in Übergangsmetallclustern eingesetzt^[1e–f]. Zweiker-

[*] Dr. G. Bertrand, Y. Canac, Dr. A. Baceiredo
Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS
205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cédex (Frankreich)
Telefax: Int. +61 55 30 03
E-mail: gbertran@lccoul.lcc-toulouse.fr

Dr. H. Gornitzka, Dr. D. Stalke
Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom CNRS, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – Nach den IUPAC-Regeln ist RP: als Phosphandiyl zu bezeichnen. In Einklang mit gängigen Konventionen wird in diesem Beitrag der Begriff Phosphiniden verwendet.