

zienten als die Nucleoside ddT 1 bzw. d4T 2 (Tabelle 1). Der passive Transport über eine Membran sollte demnach leichter als beim freien Nucleosid möglich sein.

Als Modell für das physiologische Milieu wurden Hydrolysestudien der neuen Phosphotriester 3 und 4 in 30 mM Phosphatpuffer (pH 7.5) bei 37 °C durchgeführt^[14]. In allen untersuchten Fällen wurden 3 und 4 gemäß einer Kinetik pseudo-erster Ordnung abgebaut. Als Hydrolyseprodukte wurden ausschließlich die Nucleosidmonophosphate von ddT 7 bzw. d4T 8 sowie die Salicylalkohole 9 HPLC-analytisch detektiert. Die Identifizierung von 7 und 8 gelang direkt aus dem Hydrolysegemisch durch Elektrospray-Massenspektrometrie. In einem weiteren Hydrolyseexperiment wurde der Abbau des Triesters 3d durch ³¹P-NMR-Spektroskopie in Boratpuffer (30 mM, pH 9) untersucht. Als einziges Signal im ³¹P-NMR-Spektrum trat ein Signal mit Triplett-Feinstruktur auf, welches die charakteristische chemische Verschiebung für Nucleosidmonophosphate aufweist. Neben der selektiven Hydrolyse zum Monophosphat konnte der erwartete Substituenteneffekt sowohl auf die *t*_{1/2}-Werte als auch auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den donorststituierten Derivaten von 3 und 4, bei denen ausschließlich deren Abnahme und die Zunahme der Nucleosidmonophosphate 7 und 8 beobachtet werden konnte, wurden bei den acceptorststituierten Derivaten 3d, 3e und 4d, 4e auch die intermediären Phosphodiester 5d, 5e bzw. 6d, 6e detektiert. Folglich ist im letzteren Fall der zweite Schritt (5, 6 → 7, 8) geschwindigkeitsbestimmend (Schema 1). Diese Befunde stehen in Einklang mit dem in Schema 1 dargestellten Abbaumechanismus^[15]. Bei den Studien konnte kein Unterschied zwischen den ddT- und den d4T-Derivaten festgestellt werden. Als potentielle Prodrugs können sich die donorststituierten Derivate von 3 und 4 eignen, da ihre Hydrolysestabilitäten (*t*_{1/2}-Wert) ausreichend groß erscheinen (Tabelle 1).

Es ist also erstmals gelungen, selektiv und kontrollierbar einen Phosphatmonoester des Typs 7, 8 aus einem Phosphotriester hydrolytisch bei physiologischem pH-Wert über die neu entwickelte Tandem-Reaktion freizusetzen. Für die Freisetzung der Nucleotide ist also keine enzymatisch katalysierte Hydrolyse Voraussetzung. Wir prüfen zur Zeit das Hydrolyseverhalten von 3 und 4 in RPMI-Kulturbede, welches 10% fötales Kälberserum enthält, sowie ihre antivirale Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2.

Experimentelles

0.64 mmol der wasserfreien Nucleoside 1 oder 2 wurden in 10 mL Acetonitril aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 1.27 mmol Diisopropylethylamin (DIPEA) versetzt. Diese Lösung wurde mit 2.0 Äquiv. (1.28 mmol in 1 mL Acetonitril) der cyclischen Chlorphosphate 11 versetzt. Das entstandene Phosphit 12 bzw. 13 wurde nach 20 min mit 200 µL *tert*-Butylhydroperoxid in situ oxidiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel abkondensiert und der Rückstand am Chromatotron mit Hilfe eines Gradienten von Essigsäureethylester/Methanol (0–30% Methanol) oder durch semipräparative HPLC gereinigt (70–85% Ausbeute). Nach dem Lyophilisieren wurden die Triester 3 bzw. 4 als farblose Feststoffe erhalten.

Eingegangen am 30. Juni,
veränderte Fassung am 29. September 1995 [Z 8150]

Stichworte: AIDS · Chemotherapie · Phosphotriester-Prodrugs · Prodrugs · Thymidinderivate

[1] *Chem. Eng. News* **1994**, 72(4), 22.

[2] R. J. Jones, N. Bischofberger, *Antiviral Res.* **1995**, 27, 1–17.

[3] Bislang wurden mehrere Nucleosidphosphotriester untersucht, die durch nichtenzymatische [3a] oder enzymatische Hydrolyse [3b–d] Nucleosidmonophosphate freisetzen sollen: a) U. Nillroth, L. Vrang, G. Ahlsen, Y. Besidsky, J. Chattopadhyaya, I. Ugi, U. H. Danielson, *Antiviral Chem. Chemother.* **1995**, 6, 50–64, zit. Lit.; b) D. Farquhar, R. Chen, S. Khan, *J. Med. Chem.* **1995**, 38,

488–495; c) C. Perigaud, A.-M. Aubertin, S. Benzaria, H. Pelicano, G. Gosse-lin, A. Kirn, J. L. Imbach, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 11–14; d) W. Thom-son, D. Nicholls, W. J. Irwin, J. S. Al-Mushadani, S. Freeman, A. Karpas, J. Petrik, N. Mahmood, A. J. Hay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1239–1245; siehe auch Lit. [2].

[4] a) C. Meier, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1854–1856; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1704–1706; b) C. Meier, L. Habel, W. H. G. Laux, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides* **1995**, 14, 759–762; c) C. Meier, R. Mauritz, *ibid.* **1995**, 14, 803–804.

[5] Prodrugs für ddT 1: S. I. Shimizu, J. Balzarini, E. De Clercq, R. T. Walker, *Nucleosides Nucleotides* **1992**, 11, 583–594; Lit. [4a]. Prodrugs für d4T 2: C. McGuigan, H. M. Sheeka, N. Mahmood, A. Hay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1203–1206; C. Sergheraert, C. Pierlot, A. Tartar, Y. Henin, M. Lemaitre, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 826–830.

[6] S. N. Farrow, A. S. Jones, A. Kumar, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1400–1406.

[7] J. W. Engels, E.-J. Schlager, *J. Med. Chem.* **1982**, 20, 907–911.

[8] C. Meier, L. Habel, J. Balzarini, E. De Clercq, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, im Druck; L. Habel, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, **1994**.

[9] Zum Mechanismus der Benzylesterhydrolyse wird entweder ein spontan-heterolytischer Bindungsbruch zu einem Benzyl-Kation und zum Phosphat-ester oder ein nucleophiler Angriff von Wasser an der benzyllischen Methylen-gruppe diskutiert: a) J. W. Engels, *Z. Naturforsch. B* **1977**, 32, 807–809; b) A. G. Mitchell, D. Nicholls, W. J. Irwin, S. Freeman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1145–1150.

[10] C. Meier, unveröffentlichte Ergebnisse.

[11] A. Wissner, M. L. Carroll, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1650–1662.

[12] Die ³¹P-NMR-Verschiebung der Diastereomere korrelierte mit ihren CD-Eigen-schaften und mit ihrem Elutionsverhalten: Das „fast“-Diastereomer (semi-präparative RP-Kieselgel-HPLC-Säule) zeigte im Vergleich zum „slow“-Dia-tereomer eine Hochfeldverschiebung im ³¹P-NMR- und einen positiven Cotton-Effekt bei 225 nm im CD-Spektrum.

[13] J. Balzarini, J. M. Cools, E. De Clercq, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 158, 413–422.

[14] Die Hydrolysestudien wurden wie bereits beschrieben durchgeführt [4a].

[15] Ferner sei ergänzt, daß bei pH < 7 keine bzw. nur eine sehr geringe Hydrolyse von 3 bzw. 4 beobachtet wurde, während bei pH > 7 eine pH-abhängige Hy-drolyse stattfand.

Die Organometallchemie von Zirkonium an der Oxo-Oberfläche eines *p*-*tert*-Butylcalix[4]arengerüsts**

Luca Giannini, Euro Solari, Antonio Zanotti-Gerosa, Carlo Floriani*, Angiola Chiesi-Villa und Corrado Rizzoli

Die Calix[*n*]aren-Übergangsmetall-Chemie^[1] ist ein sehr junges und weitgehend unerforschtes Gebiet^[2–6]. Die Untersuchungen beschränken sich im wesentlichen auf die Anwendung von Calix[*n*]arenen als konventionelle Polyoxo-Koordinations-sphären sowie in einigen Beispielen auf die *endo*-Koordination von Substraten in ihrem Hohlraum^[3–6].

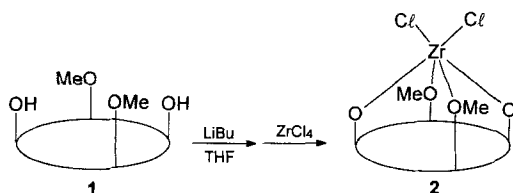
Calix[*n*]arene sind bislang nicht als Polyoxomatrixen für reaktive Organometall-Funktionalitäten genutzt worden. Ihr Einsatz als Hilfsliganden in der Organometallchemie ist wegen den typischen Struktureigenschaften eine interessante Anwendung. In diesem Zusammenhang wurden einige, in der organischen Synthese vielseitig anwendbaren Zielfunktionalitäten ausge-

[*] Prof. Dr. C. Floriani, L. Giannini, Dr. E. Solari, Dr. A. Zanotti-Gerosa
Institut de Chimie Minérale et Analytique
Université de Lausanne, BCH 3307
CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Telefax: Int. + 21/692-39 05

Prof. Dr. A. Chiesi-Villa, Dr. C. Rizzoli
Dipartimento di Chimica, Università di Parma (Italien)

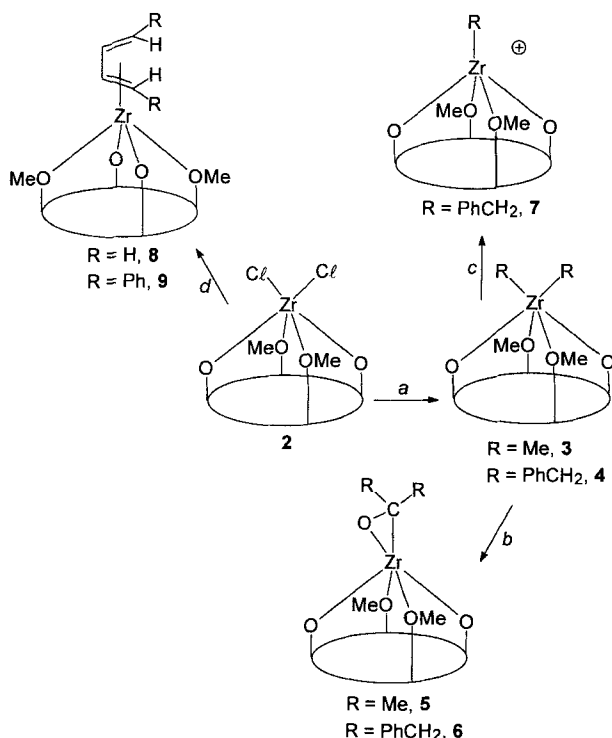
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Grant Nr. 20-40268.94) und von der Ciba-Geigy AG (Basel, Schweiz) geför-dert. Wir danken Dr. Marc Weydert für Vorversuche zur Synthese von 2.

wählt und auf einer *p*-tert-Butylcalix[4]aren-Tetraoxomatrix als $[\text{ZrR}_2]^{[7]}$, $[\text{ZrR}]^+ [8]$ und $[\text{Zr}(\text{dien})]^{[9]}$ fixiert. Das als Ausgangsverbindung dienende funktionalisierbare Fragment $[\text{ZrCl}_2]$ konnte in zwei Schritten an das Dimethoxy-*p*-tert-butylcalix[4]aren-Dianion^[10] gebunden werden (Schema 1). Bereits ge-



Schema 1.

ringste Verunreinigungen in 1 und 2 sind störend für die weitere Funktionalisierung. Schema 2 zeigt, wie 2 in verschiedene, an eine Polyoxomatrix gebundene organometallische Funktionalitäten übergeführt wurde.



Schema 2. a) LiMe, Toluol, -30°C ; PhCH_2MgCl , Toluol, -35°C . b) CO, Benzol, 8°C . c) $[\text{Cp}_2\text{Fe}]\text{BPh}_4$, Toluol, -35°C . d) $[\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_9)(\text{thf})_2]$, Toluol, -25°C ; $[\text{Mg}(\text{C}_{16}\text{H}_{14})(\text{thf})_3]$, Toluol, -30°C .

Die in Schema 2 gezeigte Anwendung von *p*-tert-Butylcalix[4]arenen ist ein recht allgemeiner Zugang zur Organometallchemie von Zirkonium, wobei wir hier nur über die Synthese und die Charakterisierung der Verbindungen berichten; Studien zur Reaktivität werden Inhalt zukünftiger Arbeiten sein.

Führt man Reaktion a mit einem Zirkonium/Alkylierungsagens-Verhältnis von 1:1 durch, so wurde eine Mischung aus 2, 3 und dem monoalkylierten Analogon im Verhältnis von etwa 1:1:2 (^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt) erhalten. Dieselbe 1:1:2-Mischung ergibt sich auch, wenn man äquimolare Lösungen von 2 und 3 mischt. Daher ist unter den oben genann-

ten Bedingungen die monoalkylierte Spezies nicht isolierbar. Die beiden Dialkylderivate 3 und 4 sind thermisch stabil (65°C , 14 h); nur 4 erwies sich in C_6D_6 als photolabil. Ihre Reaktion mit Kohlenmonoxid führte zur Insertion von CO unter Wanderung beider Alkylgruppen und lieferte das entsprechende η^2 -Ketonderivat^[11]. Obwohl die Verbindungen 5 und 6 thermisch stabil sind (65°C , 14 h), sind beide photolabil und vergleichsweise reaktiv. Die oxidative Spaltung der Zr-C-Bindung in 4 durch das Ferrocenyl-Kation^[12] führte zum Kation 7; die Bedeutung analoger Kationen mit anderen Hilfsliganden als *p*-tert-Butylcalix[4]arenen ist bekannt^[8].

Alle Verbindungen in Schema 2 mit Ausnahme von 7, dessen analytische und NMR-Daten mit der angegebenen Struktur in Einklang stehen, wurden durch Röntgenstrukturanalysen charakterisiert. Die Verbindungen 2–4 und 7 sind C_{2v} -symmetrisch; ihre ^1H -NMR-Spektren zeigen ein Dublett für die verbrückenden Methylen- und ein Singulett für die Methoxygruppen. Die Verbindungen 5, 6 und 9 haben C_s -Symmetrie, und ihre ^1H -NMR-Spektren zeigen zwei Dublettpaare für die Methylenprotonen und zwei Singuletts für die Methoxygruppen. 8 ist ebenfalls C_s -symmetrisch, wie die ^1H -NMR-Spektren bei Temperaturen unter -10°C (in $[\text{D}_8]\text{Toluol}$) belegen, die denen der anderen Verbindungen mit niedriger Symmetrie ähneln. Oberhalb von 40°C gleichen die ^1H -NMR-Spektren von 8 denen der C_{2v} -symmetrischen Verbindungen. Ein dynamischer Prozeß (wahrscheinlich die Rotation des Butadienliganden) erhöht die scheinbare Symmetrie von 8 in Lösung.

In den Strukturen von 3^[13] (Abb. 1) und 9^[14] (Abb. 2) mit σ - bzw. π -gebundenen Kohlenstoffliganden nimmt das *p*-tert-Butylcalix[4]aren eine Struktur mit elliptischem Querschnitt ein, die durch das hexakoordinierte Metallzentrum erzwungen wird^[4]. Die Zr1-O2- und Zr1-O4-Abstände sowie die entsprechenden Zr1-O2-C13- und Zr1-O4-C27-Winkel weisen auf eine sehr starke π -Bindung der Sauerstoffatome an das Metall hin^[3–6]. Die Zr-O1- und Zr-O3-Abstände sind nicht nur viel länger als die Zr-O2- und Zr-O4-Abstände, sondern unterscheiden sich auch in den beiden Komplexen deutlich. Die sterischen Spannungen, und zwar die Methyl...Methoxy-Abstoßung, sind wahrscheinlich der Grund für die größeren Zr-O1-Abstände in 3 als in 9 sowie für den sehr kleinen C47-Zr-C48-Winkel $[77.7(2)^\circ]$ und den eher kurzen C47...C48-Abstand

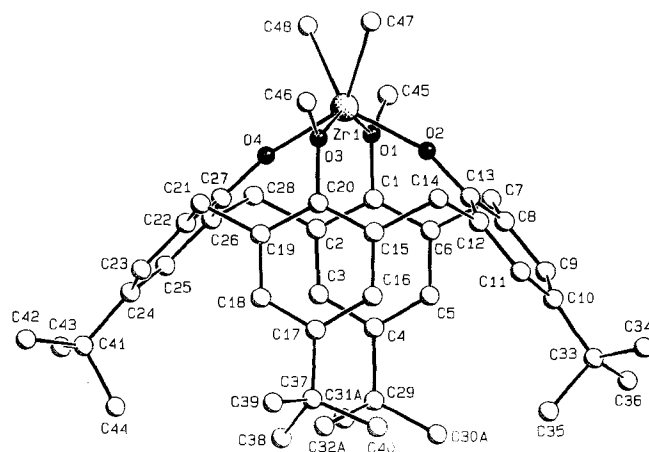


Abb. 1. SCHAKAL-Abbildung von Komplex 3. Ausgewählte Bindungslängen (Å): Zr1-O1 2.401(3), Zr1-O2 1.974(3), Zr1-O3 2.410(4), Zr1-O4 1.964(3), Zr1-C47 2.275(5), Zr1-C48 2.294(7). Ausgewählte Bindungswinkel $^\circ$: C47-Zr1-C48 77.7(3), O3-Zr1-C47 75.6(2), O3-Zr1-O4 76.8(1), O2-Zr1-O4 120.8(1), O2-Zr1-O3 87.7(1), O1-Zr1-C48 74.6(2), O1-Zr1-O4 88.3(1), O1-Zr1-O3 150.9(1), O1-Zr1-O2 78.6(1), Zr-O2-C13 161.4(3), Zr1-O4-C27 167.3(3). Die Fehlordnung der Methylgruppen C30-C32 wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

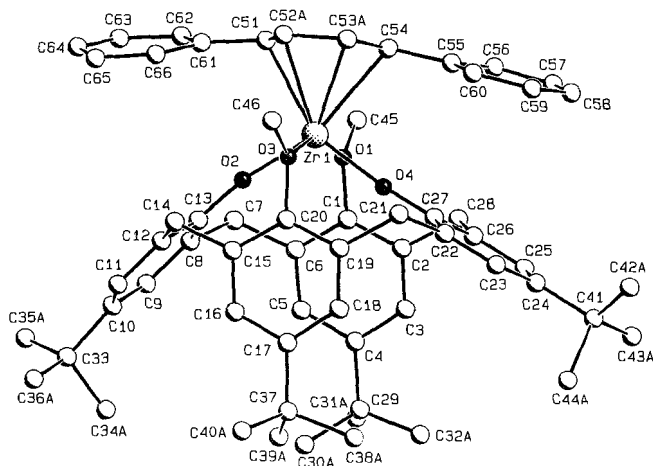


Abb. 2. SCHAKAL-Abbildung vom Komplex **9**. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: Zr1-O1 2.304(9), Zr1-O2 1.949(7), Zr1-O3 2.345(9), Zr1-O4 1.950(7), Zr1-C51 2.427(13), Zr1-C52A 2.46(2), Zr1-C53A 2.49(2), Zr1-C54 2.513(12). Ausgewählte Bindungswinkel [°]: C53A-Zr1-C54 31.4(5), C52A-Zr1-C53A 34.1(6), C51-Zr1-C52A 30.5(6), O3-Zr1-O4 82.5(3), O2-Zr1-O4 112.0(3), O2-Zr1-O3 83.8(3), O1-Zr1-O4 82.2(3), O1-Zr1-O3 155.2(3), O1-Zr1-O2 84.0(3), Zr1-O2-C13 171.0(7), Zr1-O4-C27 174.2(7). Die Fehlordenungen der Kohlenstoffatome C52A und C53A sowie der Methylkohlenstoffatome aller *tert*-Butylgruppen sind in der Darstellung nicht berücksichtigt.

[2.865(10) Å]. In Komplex **9** ist die Ebene der Butadien-Kohlenstoffatome nahezu parallel zur O₄-Ebene (Diederwinkel $-7.2(8)^\circ$). Der η^4 -Bindungscharakter der Butadieneinheit wird durch die Zr-C-Abstände belegt, die alle in einem sehr engen Bereich liegen. Die C-C-Bindungslängen innerhalb des Butadienliganden, für deren Bestimmung wir die A- und B-Positionen gemittelt und eine große Standardabweichung berücksichtigt haben, unterscheiden sich entsprechend der Sequenz C=C–C=C voneinander. Somit kann der Bindungszustand des Diphenylbutadiens in **9** als π^2, η^4 beschrieben werden. Wir verglichen die strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften der [Zr(dien)]-Einheit mit denen von [Cp₂Zr]^[9] und [(tmtaa)Zr]-Derivaten (tmtaa = Dibenzotetramethyltetra-aza[14]-annulen-Dianion)^[15], wobei **9** den tmtaa-Komplexen sehr viel stärker ähnelt. Obwohl die Struktur von **8** nur genähert ist, können wir für **8** und **9** insbesondere sagen, daß die *cis*-Form das einzige nachgewiesene Konformer des Butadienliganden im Festkörper ist und daß wir keine *cis-trans*-Isomerisierung beim Erhitzen von **8** und **9** beobachteten. Die Zuordnung der ¹H-NMR-Signale von **8** und **9** erfolgte mit Hilfe von Computersimulationen.

Die Aufspaltungsmuster der Butadienprotonen im ¹H-NMR-Spektrum von **8** sind temperaturunabhängig, während die chemischen Verschiebungen in geringem Maße von der Temperatur abhängen. Die oben genannten Daten unterstreichen den Unterschied zwischen den Butadienkomplexen **8** und **9** (π^2, η^4) einerseits und den Cyclopentenkomplexen (σ^2, π) der [Cp₂Zr]-Reihe^[9] andererseits. Viele von π, η^4 bis zu σ^2, π, η^4 reichende Bindungszustände des an Zirkonium koordinierten Butadienliganden können in Komplexen mit anderen Ligandensätzen als dem Cp₂Zr-Strukturelement beobachtet werden^[15].

Experimentelles

2: BuLi (94 mL, 1.65 M in Hexan, 155.1 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von **1** (51.55 g, 76.25 mmol) in 300 mL THF gegeben und ergab eine goldgelbe Lösung, die unter Rühren zu einer Suspension aus [ZrCl₄(thf)₂] (29.26 g, 77.58 mmol) und 300 mL THF getropft wurde. Die resultierende blaßgelbe Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht mit 400 mL Benzol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde erneut verdampft und der Rückstand 2 d mit einer Mischung

aus 600 mL Hexan und 70 mL Benzol extrahiert, um LiCl vollständig zu entfernen. Die erhaltene Suspension wurde 18 h bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann das weiße, feinkristalline **2** mit 1.5 Molekülen Benzol pro Formeleinheit abgetrennt und im Vakuum getrocknet (51.2 g, 70%). Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Kristallen mit 2 Benzolmolekülen pro Formeleinheit erstellt. Elementaranalyse: ber. für C₅₅H₆₇Cl₂O₄Zr: C 69.23, H 7.08; gef.: C 69.11, H 7.13. ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25 °C): δ = 7.37 (s, 9 H, Benzol), 7.15 (s, 4 H, ArH), 7.11 (s, 4 H, ArH), 4.53 (s, 6 H, MeO), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 4 H, *endo*-CH₂), 3.43 (d, J = 13.1 Hz, 4 H, *exo*-CH₂), 1.29 (s, 18 H, *t*Bu), 1.16 (s, 18 H, *i*Bu). ¹H-NMR (C₆D₆, 25 °C): δ = 7.19 (s, 4 H, ArH), 6.77 (s, 4 H, ArH), 4.42 (d, J = 13.0 Hz, 4 H, *endo*-CH₂), 3.92 (s, 6 H, MeO), 3.15 (d, J = 13.0 Hz, 4 H, *exo*-CH₂), 1.43 (s, 18 H, *t*Bu), 0.65 (s, 18 H, *i*Bu).

3: MeLi (7.7 mL, 1.71 M in Et₂O, 13.17 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung von **2** (6.38 g, 6.69 mmol) in 200 mL Toluol bei -30°C gegeben. Die Mischung wurde unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt, flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt, 150 mL Benzol zugesetzt, die Mischung auf Rückflußtemperatur erhitzt, heiß filtriert und im Vakuum auf ca. 30 mL eingengt. 200 mL Hexan wurde der weißen, cremigen Suspension zugesetzt und die Mischung auf Rückflußtemperatur erhitzt, wobei eine farblose Lösung entstand. Diese wurde 3 d bei 9°C aufbewahrt und lieferte farblose Kristalle von **3** · Benzol, die abgetrennt und im Vakuum getrocknet wurden (3.66 g, 63%). Elementaranalyse ber. für C₅₄H₇₀O₄Zr: C 74.18, H 8.07; gef.: C 74.38, H 8.18. ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25 °C): δ = 7.36 (s, 6 H, Benzol), 7.09 (s, 4 H, ArH), 6.95 (s, 4 H, ArH), 4.41 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *endo*-CH₂), 4.22 (s, 6 H, MeO), 3.31 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *exo*-CH₂), 1.25 (s, 18 H, *t*Bu), 1.06 (s, 18 H, *i*Bu), 0.60 (s, 6 H, Me-Zr). ¹H-NMR (C₆D₆, 25 °C): δ = 7.23 (s, 4 H, ArH), 6.79 (s, 4 H, ArH), 4.46 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *endo*-CH₂), 3.69 (s, 6 H, MeO), 3.18 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *exo*-CH₂), 1.46 (s, 18 H, *t*Bu), 1.24 (s, 6 H, Me-Zr), 0.77 (s, 18 H, *i*Bu). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch Aufbewahren einer bei Raumtemperatur gesättigten Lösung von **3** in Pentan bei 8°C erhalten (bei Aufarbeitung des nach Entfernen des Toluols erhaltenen Rückstands mit Pentan anstelle von Benzol. Die Aufarbeitung mit Benzol/Hexan ergab bessere Ausbeuten). ¹H-NMR-spektroskopisch wurde bestätigt, daß das Produkt bei längerem Erwärmen (65 °C, 14 h) in C₆D₆ bzw. CD₂Cl₂ stabil ist. In C₆D₆ ist die Verbindung nicht photolabil. Die Austauschreaktion zwischen [(CalMe₂)Zr(Me)₂] und [(CalMe₂)Zr(Cl)] ist schnell: Durch Auflösen der beiden Verbindungen in annähernd äquimolaren Mengen in CD₂Cl₂ wurde eine Gleichgewichtsmischung der zwei Reagentien und eines neuen Produkts in einem Verhältnis von ca. 1:1:2 (mit ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt) erhalten. Daten der neuen Spezies: δ = 7.13 (s, 4 H, ArH), 7.04 (s, 4 H, ArH), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *endo*-CH₂), 4.36 (s, 6 H, MeO), 3.37 (d, J = 12.5 Hz, 4 H, *exo*-CH₂), 1.27 (s, 18 H, *t*Bu), 1.13 (s, 18 H, *i*Bu), 0.82 (s, 3 H, Me-Zr). Einige Signale sind mit denen der beiden Ausgangsverbindungen überlagert.

9: **2** (8.26 g, 8.66 mmol) und [Mg(C₆H₅)₄](thf)₃ (3.9 g, 8.73 mmol) wurden in 250 mL Toluol bei -30°C suspendiert. Die sich in wenigen Sekunden tiefrot färbende Mischung wurde unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. 5 mL Dioxan wurde zugesetzt, die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und danach die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt (Erwärmen auf 50°C). Der Rückstand wurde ca. 15 h mit einer Mischung aus 230 mL Hexan und 30 mL Benzol extrahiert. Die rote Suspension wurde 24 h bei -25°C aufbewahrt und ergab 9 mit 1.5 Molekülen Benzol pro Formeleinheit als tiefroten, feinkristallinen Feststoff, der abgetrennt und im Vakuum getrocknet wurde (5.79 g, 61.4%). Elementaranalyse ber. für C₇₁H₈₁O₄Zr: C 78.26, H 7.49; gef.: C 78.31, H 7.73. ¹H-NMR (C₆D₆, 25 °C): δ = 7.36–6.63 (m, 27 H, ArH, Benzol), 6.07 (m, 2 H, H((5,6))), 4.48 (s, 3 H, MeO), 4.31 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *endo*-CH₂), 4.00 (m, 2 H, H((1,2))), 3.92 (d, 2 H, *endo*-CH₂) überlappend mit 3.89 (s, 3 H, MeO), 3.30 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *exo*-CH₂), 2.94 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *exo*-CH₂), 1.37 (s, 18 H, *t*Bu), 0.70 (s, 9 H, *i*Bu), 0.64 (s, 9 H, *i*Bu). ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 25 °C): δ = 7.37–6.50 (m, 27 H, ArH, Benzol), 6.09 (m, 2 H, H((5,6))), 4.97 (s, 3 H, MeO), 4.72 (s, 3 H, MeO), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *endo*-CH₂), 3.80 (m, 2 H, H((1,2))), überlappend mit 3.72 (d, 2 H, *endo*-CH₂), 3.32 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *exo*-CH₂), 2.86 (d, J = 12.5 Hz, 2 H, *exo*-CH₂), 1.20 (s, 18 H, *t*Bu), 1.06 (s, 9 H, *i*Bu), 1.00 (s, 9 H, *i*Bu). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden bei Raumtemperatur aus einer übersättigten Lösung von **9** in Hexan/Benzol (10:1) erhalten. Das Produkt kann mehrere Stunden in Benzol auf Rückflußtemperatur erhitzt werden, ohne daß mit NMR-Spektroskopie in nennenswerten Mengen Zersetzung erkennbar ist, jedoch ist es lichtempfindlich (Lösungen in Benzol entfärben sich im Sonnenlicht unter Bildung derselben Calixaren-spezies wie bei der Photolyse von **9**). Die Substanz ist in Benzol in Gegenwart von CO (1 bar) stabil.

Eingegangen am 21. Juli 1995 [Z 8234]

Stichworte: Calixarene · Komplexe mit Kohlenstoffliganden
Komplexe mit Sauerstoffliganden · Zirkoniumverbindungen

[1] C. D. Gutsche, *Calixarenes*, Bd. 1, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989; b) Synthesen von Standard-Calix[4,6,8]arenen: C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* 1989, 68, 234–237; C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *ibid.* 1989, 68, 238–242; J. H. Munch, C. D. Gutsche, *ibid.* 1989, 68, 243–246.

[2] a) S. G. Bott, A. W. Coleman, J. L. Atwood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 610–611; b) M. M. Olmstead, G. Sigel, H. Hope, X. Xu, P. P. Power, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8087–8091; c) G. E. Hofmeister, F. E. Kahn, S. F. Pedersen, *ibid.* **1989**, *111*, 2318–2319; d) G. E. Hofmeister, A. Alvarado, J. A. Leary, D. I. Yoon, S. F. Pedersen, *ibid.* **1990**, *112*, 8843–8851; e) B. M. Murphy, J. M. Harrowfield, D. L. Kepert, B. W. Skelton, A. H. White, F. R. Wilner, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 4231–4236.
- [3] F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 640–641.
- [4] F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1083–1084.
- [5] F. Corazza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4465–4468.
- [6] J. A. Acho, L. H. Doerrer, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2542–2556.
- [7] a) D. J. Cardin, M. F. Lappert, C. L. Raston, *Chemistry of Organozirconium and Hafnium Compounds*, Wiley, New York, **1986**; b) S. L. Buchwald, R. B. Nielsen, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047–1058; c) M. T. Reetz in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**, Kap. 3; d) E.-I. Negishi in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1163; e) E.-I. Negishi, T. Takahashi, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 124–130, zit. Lit.; f) N. E. Schore in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1037; g) G. Erker, R. Pfaff, C. Krüger, S. Werner, *Organometallics* **1993**, *12*, 3559–3568; h) G. Erker, R. Noe, C. Krüger, S. Werner, *ibid.* **1992**, *11*, 4174–4177; i) G. Erker, R. Pfaff, *ibid.* **1993**, *12*, 1921–1926.
- [8] R. F. Jordan, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *32*, 325–387; R. B. Grossman, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2321–2322; A. S. Guram, D. C. Swenson, R. F. Jordan, *ibid.* **1992**, *114*, 8991–8996; A. S. Guram, Z. Guo, R. F. Jordan, *ibid.* **1993**, *115*, 4902–4903; A. S. Guram, R. F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5595–5597; T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 57–65; G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 91–98; G. Erker, M. Aulbach, M. Knickmeier, D. Wingbermühle, C. Krüger, M. Nolte, S. Werner, *ibid.* **1993**, *115*, 4590–4601; G. Guerra, L. Cavallo, G. Moscardi, M. Vacatello, P. Corradini, *ibid.* **1994**, *116*, 2988–2995; X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *ibid.* **1994**, *116*, 10015–10031.
- [9] G. Erker, C. Krüger, G. Müller, *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 1–39, zit. Lit.; H. Yasuda, K. Tatsumi, A. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 120–126, zit. Lit.; H. Yasuda, Y. Kajihara, K. Mashima, K. Nagasuna, K. Lee, A. Nakamura, *Organometallics* **1982**, *1*, 388–396; G. Erker, U. Dorf, R. Benn, R.-D. Reinhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7649–7650; G. Erker, K. Engel, U. Korek, P. Czisch, H. Berke, P. Caubère, R. Vanderesse, *Organometallics* **1985**, *4*, 1531–1536; G. Erker, T. Mühlenbernd, R. Benn, A. Rufinska, *ibid.* **1986**, *5*, 402–404; G. Erker, R. Lecht, J. L. Petersen, H. Bönemann, *ibid.* **1987**, *6*, 1962–1967; M. Akita, K. Matsuoka, K. Asami, H. Yasuda, A. Nakamura, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *327*, 193–209; H. B. Bürgi, K. C. Dubler-Steuje, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4953–4957; G. Erker, R. Aul, *Organometallics* **1988**, *7*, 2070–2072; G. Erker, F. Sosna, R. Zewtler, C. Krüger, *ibid.* **1989**, *8*, 450–454; H. Yasuda, T. Okamoto, Y. Matsuoka, A. Nakamura, Y. Kai, N. Kanehisa, N. Kasai, *ibid.* **1989**, *8*, 1139–1152; G. Erker, S. Friedrich, N. Ralf, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 821–827; G. Erker, M. Babil, *ibid.* **1990**, *123*, 1327–1329; R. Beckhaus, D. Wilbrandt, S. Flatau, H. Böhmer, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 211–222.
- [10] A. Casnati, A. Arduini, E. Ghidini, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2221–2228, zit. Lit.
- [11] L. D. Durfee, I. P. Rothwell, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1059–1079. Der Übersichtsartikel enthält auch Literaturhinweise zur verwandten Zr-Alkoxo-Organometalchemie.
- [12] R. F. Jordan, R. E. LaPointe, P. K. Bradley, N. Baenziger, *Organometallics* **1989**, *8*, 2892–2903.
- [13] a) Kristallstrukturanalyse von **3**: $C_{48}H_{60}O_4Zr$, $M = 801.25$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 16.299(2)$, $b = 13.757(4)$, $c = 20.250(2)$ Å, $\beta = 93.35(1)^\circ$, $V = 4533(2)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.174$ g cm⁻³, $F(000) = 1716$, $Cu_K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54178$ Å), $\mu(\text{MoK}\alpha) = 22.83$ cm⁻¹; Kristallabmessungen $0.15 \times 0.26 \times 0.43$ mm. Die Struktur wurde mit der Schweratommethode gelöst und alle Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. Eine der vier *tert*-Butylgruppen ist fehlgeordnet. Die Wasserstoffatome (ausgenommen die der fehlgeordneten Gruppe) wurden anhand der Differenzkarte lokalisiert und als feste Beiträge in der letzten Stufe der Verfeinerung eingeführt ($U_{\text{iso}} = 0.10$ Å²). Für 5580 unabhängige beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], aufgenommen bei Raumtemperatur auf einem Rigaku-AFC6S-Diffraktometer ($5 < 2\theta < 140^\circ$), wurde nach Absorptionskorrektur schließlich ein R -Wert von 0.052 ($wR2 = 0.132$) erhalten. b) 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.
- [14] Kristallstrukturanalyse von **9**: $C_{62}H_{70}O_4Zr \cdot 5C_6H_6$, $M = 1087.56$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 14.684(2)$, $b = 17.992(2)$, $c = 13.033(2)$ Å, $\alpha = 109.64(1)$, $\beta = 103.51(1)$, $\gamma = 86.55(1)^\circ$, $V = 3152.6(7)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.146$ g cm⁻³, $F(000) = 1154$, $Cu_K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54178$ Å), $\mu(\text{MoK}\alpha) = 17.73$ cm⁻¹; Kristallabmessungen $0.15 \times 0.26 \times 0.43$ mm. Eine statistische Verteilung um die C51...C54-Linie im Diphenylbutadienligand zeigte sich in einer nach der anisotropen Verfeinerung berechneten ΔF -Karte. Die beiden Ausrichtungen (A und B) des Butadiengerüsts teilen sich die an den Enden befindlichen Kohlen-
- stoffatome C51 und C54 und bilden einen Diederwinkel von $19.9(1.9)^\circ$, so daß nur C52 und C53 fehlgeordnet erscheinen. Verfeinerung der relativen Besetzungsgrade ergab einen Wert von 0.69(2) für C52A, C53A und 0.31(2) für C52B, C53B. Die vier *tert*-Butylgruppen sind stark fehlgeordnet. Alle Wasserstoffatome, mit Ausnahme derjenigen der *tert*-Butylgruppen, wurden in der Differenzkarte lokalisiert (auch diejenigen an C52A und C53A) und in den Strukturfaktorberechnungen verwendet ($U_{\text{iso}} = 0.10$ Å²). Für 4273 unabhängige beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], aufgenommen bei Raumtemperatur auf einem Rigaku-AFC6S-Diffraktometer ($6 < 2\theta < 140^\circ$), wurde nach Absorptionskorrektur schließlich ein R -Wert von 0.080 ($wR2 = 0.194$) erhalten. Alle Berechnungen wurden mit SHELX76 in den frühen Stufen der Strukturlösung und mit SHELXL92 für die Verfeinerungen auf einem Encore-91-Computer durchgeführt [13b].
- [15] L. Giannini, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2279–2281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2204–2206, zit. Lit.

Enzymatische Synthese von Peptiden und Ras-Lipopeptiden unter Verwendung des Cholinesters als löslichkeitsvermittelnder Schutz- und Aktivierungsgruppe**

Michael Schelhaas, Simone Glomsda, Marion Hänsler, Hans-Dieter Jakubke* und Herbert Waldmann*

Für die Synthese von Peptiden und empfindlichen, komplexen Peptidkonjugaten bieten enzymatische Transformationen vorteilhafte Alternativen zu klassisch-chemischen Umsetzungen^[1,2]. So haben sich beispielsweise biokatalysierte Deblockierungen^[1] bei der Herstellung von Glyco-^[3] und Lipopeptiden^[4] bewährt, und mit der proteasevermittelten Peptidsynthese in Eis^[5] wurde eine effiziente Methode für die racemisierungsfreie Verknüpfung von Aminosäuren und Peptiden gefunden.

Enzymatische Umsetzungen werden jedoch oft durch die geringe Löslichkeit der blockierten Peptide unter den wäßrigen Reaktionsbedingungen und die dadurch verursachte mangelnde Zugänglichkeit der Substrate für die Biokatalysatoren erschwert oder gar verhindert. Diese Schwierigkeit kann durch löslichkeitsvermittelnde Schutzgruppen überwunden werden^[6]. Deren Abspaltung erfordert aber oft Bedingungen, die bei der Synthese empfindlicher Peptidkonjugate nicht toleriert werden können. Wir berichten nun, daß Cholinester vorteilhafte löslichkeitsvermittelnde Schutzgruppen für die enzymatische Synthese von Peptiden und Lipopeptiden sind, die unter mildesten Bedingungen abgelöst werden können.

Als Cholin(Cho)ester geschützte Peptide **1** (Schema 1) können durch Umsetzung von Peptid-2-bromethylestern mit Trimethylamin hergestellt werden^[7]. Darüber hinaus gelingt ihre Synthese durch Verlängerung der Peptidkette mittels Kondensation von Aminosäurecholinester-Hydrobromiden mit C-terminal deblockierten Peptiden (vide infra; Schema 2).

Die hohe Löslichkeit dieser amorphen hygroscopischen Feststoffe in Wasser oder auch in Wasser/Dioxan- und Wasser/Me-

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. M. Schelhaas, Dipl.-Chem. S. Glomsda Institut für Organische Chemie der Universität Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/608-4825

Prof. Dr. H.-D. Jakubke, Dr. M. Hänsler
Institut für Biochemie der Universität
Talstraße 33, D-04103 Leipzig
Telefax: Int. + 341/295-939

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken der Degussa AG für Chemikalienspenden und R. Schaaf und H. Späte für experimentelle Mitarbeit.