

- [1] L. D. Pettit, J. E. Gregor, H. Kozlowski, *Perspectives on Bioinorganic Chemistry*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT (USA), 1991, S. 1–41.
- [2] A. V. Xavier, *Frontiers in Bioinorganic Chemistry*, VCH, New York, 1986.
- [3] C. B. Anfinsen, J. T. Edsall, F. M. Richards, D. S. Eisenberg, *Advances in Protein Chemistry*, Academic Press, New York, 1991.
- [4] B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8527.
- [5] B. Imperiali, S. L. Fisher, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 757.
- [6] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2533.
- [7] F. Ruan, Y. Chen, P. B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9403.
- [8] M. R. Ghadiri, C. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1630.
- [9] M. R. Ghadiri, A. K. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9633.
- [10] F. Ruan, Y. Chen, K. Itoh, T. Sasaki, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4347.
- [11] M. R. Ghadiri, M. A. Case, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1663; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1594.
- [12] M. Lieberman, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1470.
- [13] M. R. Ghadiri, C. Soares, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 825.
- [14] K. S. Akerfeldt, R. M. Kim, D. Camac, J. T. Groves, J. D. Lear, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9656.
- [15] T. Handel, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6710.
- [16] B. A. Krizek, B. T. Amann, V. J. Kilfoil, D. L. Merkle, J. M. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4518.
- [17] F. H. Arnold, B. L. Haymore, *Science* **1991**, *252*, 1796.
- [18] S. F. Michael, V. J. Kilfoil, M. H. Schmidt, B. T. Amann, J. M. Berg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4796.
- [19] W. Ando, Y. E. Moro-oka, *The Role of Oxygen in Chemistry and Biochemistry*, Elsevier, Amsterdam 1988.
- [20] D. L. Merkle, M. H. Schmidt, J. M. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5450.
- [21] G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. R. Stille, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2954.
- [22] G. Parrinello, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7122.
- [23] S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748.
- [24] a) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori in Lit. [24b], S. 1–39; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, 1993.
- [25] G. Consiglio in Lit. [24b], S. 273–302.
- [26] L. McKinstry, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6145.
- [27] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.
- [28] G. E. Schulz, R. H. Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer, New York, 1988.
- [29] *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 1 (Hrsg.: G. M. Kosolapoff, L. Maier), Wiley, New York, 1972.
- [30] F. R. Hartley, *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. 1, Wiley, Chichester, 1990.
- [31] J. K. Stille, H. Su, P. Brechot, G. Parrinello, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1991**, *10*, 1183.
- [32] S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481.
- [33] P. Bartlett, R. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2513.
- [34] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin, 1984.
- [35] J. G. Moffatt in *Oxidation*, Vol. 2 (Hrsg.: R. L. Augustine, D. J. Trecker), Marcel Dekker, New York, **1971**, S. 1–64.
- [36] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416.
- [37] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.
- [38] W. M. Coates, J. R. Corrigan, *Chem. Ind. (London)* **1969**, 1594.
- [39] B. Imperiali, S. L. Fisher, R. A. Moats, T. J. Prins, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3182.
- [40] C. M. Wilmont, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 221.
- [41] Dieses Peptid wurde durch Standardmethoden (Kupplung der Komponenten mit 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimid (EDC) und Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure (TFA)) erhalten.
- [42] A. Aubry, M. T. Cung, M. Marraud, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7640.
- [43] Die Zahl der Typ-II- β -Turn-Peptide mit anderen Aminosäuren als Glycin oder mit einer D-Aminosäure in der Position $i+2$ ist nicht sehr groß, aber solche β -Turn-Strukturen sind keineswegs unmöglich. Es gibt viele gut charakterisierte Typ-II- β -Turns mit L-Aminosäuren in der Postion $i+2$. Der Unterschied zwischen den Energien von Typ-I- und Typ-II- β -Turns ist klein, weshalb die bevorzugte Konformation von zahlreichen Faktoren beeinflußt wird.

Der Einfluß von Substituenten auf die durch Wasserstoffbrückenbindungen induzierte Bildung von Flüssigkristallen**

Henry Bernhardt, Wolfgang Weissflog und Horst Kresse*

Bereits Ende der dreißiger Jahre wies Pauling darauf hin, daß „die physiologische Bedeutung der Wasserstoffbrückenbindung größer ist, als die jeder anderen Struktureigenschaft“^[1]. Wasserstoffbrückenbindungen sind gerichtet und bieten eine der effektivsten Möglichkeiten, Eigenschaften organischer Materialien durch Selbstorganisation der Bausteine gezielt zu beeinflussen^[2]. Wasserstoffbrückenbindungen können auch bei der Bildung flüssigkristalliner Phasen eine wichtige Rolle spielen. Lyotrope Flüssigkristalle werden im wesentlichen durch die Wechselwirkung von amphiphilen Molekülen mit protischen Lösungsmitteln wie Wasser über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Thermotrope Flüssigkristalle entstehen durch Selbstorganisation formanisotroper, häufig stäbchenförmiger Moleküle. Diese können auch durch wasserstoffbrückengebundene Assoziate gleicher oder verschiedener Komponenten ersetzt werden, wie das z.B. bei 4-n-Alkoxybenzoësäuren der Fall ist. Die Charakterisierung gemischter, aus 4-substituierten Benzoesäuren gebildeter Assoziate durch dielektrische Untersuchungen erfolgte erstmals durch Kresse et al.^[3, 4]. Inzwischen haben sich Flüssigkristalle, bei deren Bildung intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine entscheidende Rolle spielen, zu einem interessanten Arbeitsgebiet entwickelt^[5]. Als besonders attraktiv haben sich aus Benzoesäure- und Pyridinderivaten gebildete Assoziate erwiesen, die zuerst von Kato, Frechet et al. beschrieben wurden^[6, 7].

Auch Moleküle, deren Gestalt erheblich von der Form eines Stäbchens abweicht, können thermotrope Mesophasen bilden. Es sind beispielsweise lateral alkyl- oder arylsubstituierte sowie terminal stark verzweigte Mesogene bekannt^[8]. Unsere bisherigen Versuche zur „Modellierung“ derartig geformter Mesogene durch Assoziate, die über Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft sind, führten jedoch nur in wenigen Fällen zu kristallflüssigen Aggregaten^[9]. Wir berichten hier über den Einfluß verschieden starker Wasserstoffbrücken auf die Induktion flüssigkristalliner Eigenschaften an dem einfachen Modellsystem Pyridin/Benzoesäure.

Für die Bildung eines singulären Assoziates zwischen einer Carbonsäure und einem Pyridinderivat sind in erster Linie die Acidität der Säure (H-Donor) und die Basizität des Pyridins (H-Acceptor) von Bedeutung. Bei Verwendung eines definierten Pyridinderivates hängt die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung nur noch von der Acidität der Säure ab. Wir untersuchten deshalb das Assoziationsverhalten von 4-(4-n-Hexyloxyphenyl)pyridin^[10] gegenüber substituierten Benzoesäuren.

Verschiedene Substituenten in unterschiedlichen Positionen der Benzoesäure beeinflussen aufgrund ihrer induktiven und mesomeren Effekte nicht nur die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung, sondern auch die thermische Stabilität flüssigkristalliner Phasen. Will man in dem von uns untersuchten System Pyridin-Benzoesäure die Stärke der Wasserstoffbrückenbindun-

[*] Prof. Dr. H. Kresse, Dipl.-Chem. H. Bernhardt
Fachbereich Chemie, Institut für Physikalische Chemie der Universität
Mühlpforte 1, D-06108 Halle
Telefax: Int. + 345/552-7156
Priv.-Doz. Dr. W. Weissflog
Max-Planck-Arbeitsgruppe „Flüssigkristalline Systeme“
Mühlpforte 1, D-06108 Halle

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

gen mit dem Mesophasenverhalten korrelieren, muß der Einfluß sterischer und polarer Effekte auf die mesogenen Eigenschaften „eliminiert“ werden. Wir synthetisierten deshalb die Benzoësäureester **1** mit einem analogen Substituentenmuster^[11] und verglichen deren Mesophasenverhalten (Tabelle 1) mit dem der entsprechenden, über Wasserstoffbrückenbindungen verbrückten Assoziate **2** (Tabelle 2). Die Stabilität des resultierenden flüssigkristallinen Zustandes wird durch die Klärtemperaturen beurteilt; die Art des jeweils gebildeten Phasentyps wurde nicht berücksichtigt.

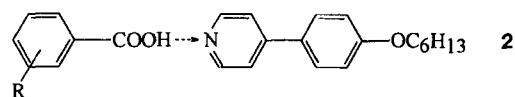
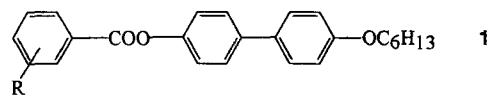


Tabelle 1. Phasenverhalten der substituierten Benzoësäureester **1** [a]. Punkte und Striche geben die Existenz bzw. das Fehlen einer Phase an. Die Zahlen dazwischen sind die Übergangstemperaturen in °C.

1	R	K	S_E	S_c	S_A	N	I
a	<i>p</i> -C ₇ H ₁₅ NH		171	—	—	—	203
b	<i>p</i> -C ₆ H ₁₃ O		119	—	(115)	—	184
c	H		122	—	—	—	135
d	<i>p</i> -ClCH ₂		145	—	—	202	—
e	<i>m</i> -F		134	135	—	149	—
f	<i>m</i> -NO ₂		122	—	—	133	135

[a] K = Kristall; S = smektische Phase; N = nematische Phase; I = isotrope Flüssigkeit.

Tabelle 2. Phasenverhalten der durch Wasserstoffbrückenbindungen verknüpften Assoziate **2**. Siehe auch Überschrift zu Tabelle 1.

2	R	K	S_c	S_A	N	I
a	<i>p</i> -C ₇ H ₁₅ NH		125	—	—	(109)
b	<i>p</i> -C ₆ H ₁₃ O		83	(74)	130	134.5
c	H		63	—	103	—
d	<i>p</i> -ClCH ₂		234	—	(172)	—
e	<i>m</i> -F		51	—	102.5	—
f	<i>m</i> -NO ₂		61	—	73	—

Die 1:1-Assoziate **2** wurden aus äquimolaren Mengen der reinen Komponenten durch Aufschmelzen, nachfolgendes Vermischen und Auskristallisieren hergestellt. Die Umwandlungstemperaturen und das Phasenverhalten wurden mit einem beheizbaren Polarisationsmikroskop nach Boetius bestimmt und mit kalorimetrischen Messungen (DSC 7, Perkin-Elmer) abgesichert. Die Anzahl geeigneter Benzoësäurederivate ist leider gering, da viele zu hohe Schmelzpunkte aufweisen. Dennoch konnte durch die verwendeten Substituenten die Hammett-Konstante über einen weiten Bereich variiert werden.

Repräsentativ ist in Abbildung 1 das Zustandsdiagramm von 4-(4-*n*-Hexyloxyphenyl)pyridin mit 3-Fluorbenzoësäure dargestellt. Eine Verbindungsbildung im festen Zustand ist am Auftreten zweier Eutektika zu erkennen. Mesophasen werden durch die Assoziation zweier selbst nicht flüssig-kristalliner Komponenten induziert. Problematisch war die Bestimmung des im metastabilen Bereich liegenden Klärpunktes des Assoziates **2d**, da es sich nicht ausreichend unterkühlen ließ. In diesem Fall wurde ein sogenannter virtueller Klärpunkt durch Zumischen der flüssigkristallinen Verbindung **3** (K 135 S_A 217 N 218 I) und

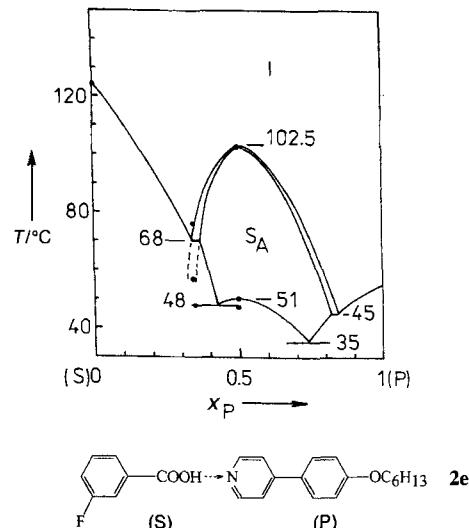
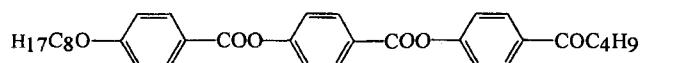


Abbildung 1. Zustandsdiagramm von 3-Fluorbenzoësäure (S) mit 4-(4-*n*-Hexyloxyphenyl)pyridin (P).

linearer Extrapolation ermittelt (Abb. 2). Der lineare Verlauf der Umwandlungstemperaturen S_A/I im Bereich 0.25 ≤ x₃ ≤ 0.75 rechtfertigt ein derartiges Vorgehen und deutet gleichzeitig die chemische Ähnlichkeit der Substanzklassen **2** und **3** an.

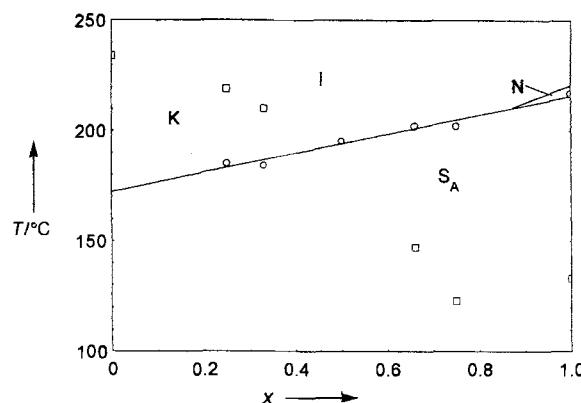


Abbildung 2. Bestimmung des virtuellen Klärpunktes des Assoziates **2d** durch Zumischen der Verbindung **3**. Die Kreise geben die Umwandlungstemperaturen S_A/I und S_A/N an, die Quadrate das Ende der Schmelzbereiche.

Die Umwandlungstemperaturen der singulären Assoziate **2a**–**2f** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und können mit dem Mesophasenverhalten entsprechender Benzoësäureester des 4-*n*-Hexyloxy-4'-hydroxy-biphenyls **1a**–**1f** (Tabelle 1) verglichen werden. Die Klärpunktdifferenzen entsprechender Paare (z.B. $T_{2a} - T_{1a} = \Delta T = -94$ K) wurden gegen die Hammett-Konstanten σ der Substituenten^[12] der Benzoësäuren aufgetragen (Abb. 3). Der stärker fehlerbehaftete Wert für R = *m*-F wurde bei der quadratischen Ausgleichskurve nicht berücksichtigt. Größere Differenzbeträge $|\Delta T|$ drücken eine geringere Neigung der Assoziate zur Bildung des flüssigkristallinen Zustandes aus. Im untersuchten System tritt ein Maximum der Stabilität der flüssigkristallinen Phasen bei schwach elektronenziehenden Substituenten auf. Die Vergrößerung der Klärpunktdifferenz bei kleinen σ -Werten widerspiegelt die verringerte Fähigkeit der Säuren, das acide Proton für eine Wasserstoffbrückenbindung zur Verfügung zu stellen. Bei größeren σ -Werten ist zwar die Wasserstoffbrückenbindung stärker, Abweichungen von der 180°-Anordnung erfüllen jedoch nicht mehr die für die Bildung

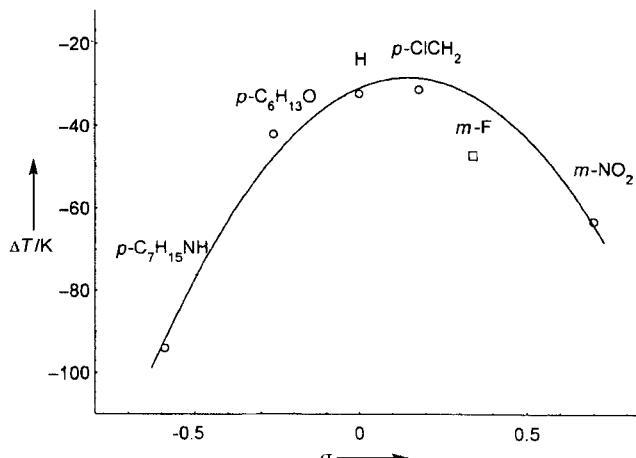


Abb. 3. Klärpunktdifferenzen ΔT in Abhängigkeit von der Hammett-Konstante σ und quadratische Ausgleichsfunktion für die durch Kreise gekennzeichneten Substituenten.

thermotroper Mesophasen notwendigen sterischen Anforderungen. Die zunehmende Ladungstrennung führt in die Richtung ionischer Pyridiniumsalze, die wiederum als lyotrope Flüssigkristalle interessant sein könnten.

Für ähnlich basische Pyridine wie 4-Alkyl- und 4-Alkoxyipyridine, Ester des 4-Hydroxypyridins und substituierte Stilbazole sind enantiotrope flüssigkristalline Assoziate mit 4-n-Alkyl- und 4-n-Alkoxybenzoësäuren bekannt^[6, 7, 13]. Die Substituentenkonstanten der verwendeten Benzoesäuren weichen nur wenig vom Optimalwert aus Abbildung 3 ab, was auf ein prinzipiell gleiches Assoziationsverhalten hindeutet. Für weniger basische Pyridine, wie Isonicotinsäureester, kann von ähnlichen Abhängigkeiten ausgegangen werden. Dabei sollte das Optimum der Acidität der Säure verschoben sein. Durch die systematische Variation der Säurestärke sollten sich für beliebige Pyridine optimale Mischungspartner finden lassen. Damit bietet sich für das Problem der Modellierung kovalenter flüssigkristalliner Verbindungen durch wasserstoffbrückengebundene Moleküle ein einfaches Lösungsschema an. Die Zielstellung, durch wasserstoffbrückengebundene Assoziate zu neuen Flüssigkristallen zu gelangen, kann unter Berücksichtigung elektronischer Substituenteneinflüsse wesentlich effektiver bearbeitet werden.

Eingegangen am 13. November 1995 [Z 8543]

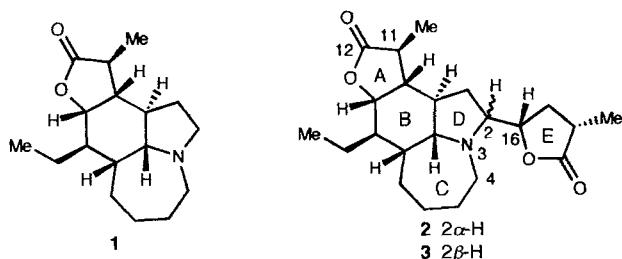
Stichworte: Assoziate · Flüssigkristalle · Substituenteneinflüsse · Wasserstoffbrücken

- [1] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1962, S. 418.
- [2] M.-J. Brienne, J. Gabard, J.-M. Lehn, I. Stibor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1868.
- [3] H. Kresse, S. König, D. Demus, *Wiss. Z. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, Math.-Naturwiss. Reihe* 1978, 27, 47–52.
- [4] H. Kresse, N. K. Sharma, W. Weissflog, *Krist. Tech.* 1981, 16, 101.
- [5] C. M. Paleos, D. Tsiorvas, *Angew. Chem. 1995*, 107, 1839–1855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1696–1712.
- [6] T. Kato, H. Kihara, T. Uryu, S. Ujiie, K. Iimura, J. M. J. Fréchet, U. Kumar, *Ferroelectrics* 1993, 148, 161–167.
- [7] T. Kato, H. Kihara, U. Kumar, T. Uryu, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1728–1729; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1644–1645.
- [8] D. Demus, *Liq. Cryst.* 1989, 5, 75–100.
- [9] H. Kresse, A. Treybig, A. Kolbe, W. Weissflog, *SPIE 1995*, 2372, 222–226.
- [10] Synthese durch Suzuki-Kupplung von Hexyloxyphenylboronsäure mit 4-Brompyridin und $[Pd(PPh_3)_4]$.
- [11] Synthese durch Veresterung der Benzoesäuren mit 4-Hexyloxy-4'-hydroxybiphenyl in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid.
- [12] H. A. Staab, *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1962, S. 584.

Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von *Stemona*-Alkaloiden: Totalsynthese von (–)-Stenin**

Yoshiki Morimoto*, Maki Iwahashi, Koji Nishida, Yuji Hayashi und Haruhisa Shirahama

Extrakte aus den Wurzeln und Rhizomen von Pflanzen der Familie Stemonaceae (*Stemona* und *Croomia*) werden in China und Japan schon seit langem als Hustenmittel für Menschen sowie als Wurmmittel für Haustiere verwendet. Aus diesen Extrakten konnten einige miteinander verwandte *Stemona*-Alkalide isoliert und ihre Strukturen – meistens mit Röntgenstrukturanalyse – bestimmt werden^[11]. Prototypen dieser Verbindungsclasse^[12] sind Stenin (gezeigt ist (–)-Stenin, **1**), Tuberostemonin **2** und Tuberostemonin A **3**, und insbesondere für **2** konnte eine



inhibitorische Wirkung auf die Erregungsübertragung an der neuromuskulären Kontaktstelle des Flusskrebse nachgewiesen werden^[13]. Diese pharmakologischen Eigenschaften lassen daher vermuten, daß einige der Wirkungen der rohen Extrakte auf **2** zurückgehen und dieses Alkaloid ein nützliches Werkzeug auf dem Gebiet der Neuropharmakologie sein könnte. Diese und weitere Arten von *Stemona*-Alkaloiden waren wegen ihrer reizvollen Strukturen und markanten physiologischen Aktivitäten kürzlich Gegenstand einiger Syntheseversuche^[14], und Hart und Chen^[14b] gelang bereits die Totalsynthese von (±)-Stenin **1**. Im Zuge unserer Untersuchungen der asymmetrischen Synthesen dieser Alkalioide berichten wir nun erstmals über die stereokontrollierte Totalsynthese von (–)-Stenin **1**^[5, 6].

Die retrosynthetische Analyse dieser Alkalioide zeigt Abbildung 1. Vor kurzem haben wir einen effizienten Syntheseweg^[4i, j] zum D,E-Ringsystem entwickelt, der auf einer stereoselektiven Addition eines *N*-Acylium-Ions an 3-Methyl-2-trimethylsilyloxyfuran beruht^[17]. Legt man diese Ergebnisse zugrunde, führen die retrosynthetischen Spaltungen der Bindungen 2,16 und 3,4 zum Iminium-Ion **4** als denkbarer, gemeinsamer Zwischenstufe dieser Alkalioide. Vorläufer für den Tricyclus **4** wäre das bicyclische Keton **5**, das nach oxidativer Spaltung der 2,12-Bindung unter Cyclisierung die Ringe A und D bilden

[*] Dr. Y. Morimoto, M. Iwahashi, K. Nishida, Prof. Dr. Y. Hayashi
Department of Chemistry
Faculty of Science
Osaka City University, Sumiyoshiku, Osaka 558 (Japan)
Telefax: Int. + 6/605-2522
E-mail: h1391@ocugw.cc.osaka-cu.ac.jp
Prof. Dr. H. Shirahama
Department of Chemistry, School of Science
Kwansei Gakuin
University, Uegahara, Nishinomiya 662 (Japan)

[**] Wir danken Prof. M. Haruna (Meijo University) für eine Kopie des 1H -NMR-Spektrums von natürlichem Stenin. Diese Arbeit wurde zum Teil durch die Saneyoshi Scholarship Foundation sowie durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.