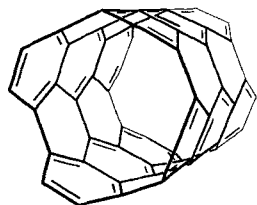


erste Anhaltspunkte: In THF suspendiertes, schwerlösliches **2** wird durch Zugabe von Silber(I)-Triflat aufgelöst. Das FAB-Massenspektrum des Rückstands, der nach Entfernen des Lösungsmittels erhalten wird, weist einen Doppelpeak bei  $m/z$  811 und 813 auf, was auf einen 1:1-Komplex von **2** mit  $^{107}\text{Ag}^+$  bzw.  $^{109}\text{Ag}^+$  hindeutet. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum tritt jedoch weder eine Tieffeldverschiebung noch eine Kohlenstoff-Silber-



3

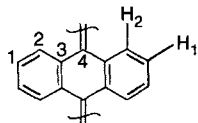
Kopplung auf. Offensichtlich liegt in Lösung ein schnelles Gleichgewicht vor, das auf der Seite der getrennt solvatisierten Reaktionspartner liegt.

Gegenstand weiterer Arbeiten ist die dehydrierende Cyclisierung von **2**, die zu einem Buckyröhre **3** mit einer Länge von drei und einem Umfang von acht Benzolringen führen könnte.

### Experimentelles

**1**: Schmp. 388 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.15 (m, 8 H), 6.89 (m, 8 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.2 (C=C), 147.0 ( $\text{C}_q$ ), 125.8 (CH, arom.), 124.1 (CH, arom.); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3064 m, 3037 sh, 1566 m, 1449 s, 747 s, 614 s; UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 233 (10700), 270 (2500), 282 (1270) nm; MS (70 eV):  $m/z$  (%): 352 (100) [ $M^+$ ]; C, H-Analyse ( $\text{C}_{28}\text{H}_{16}$ ): ber. C 95.42, H 4.58; gef. C 95.31, H 4.51.

**2**: 60 mg (0.170 mmol) Tetradehydrianthracen **1** werden in einem Quarzgefäß in 10 mL Benzol suspendiert und 10 h mit einer Quecksilberhochdrucklampe (150 W) belichtet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Hexan/Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol erhält man **2** als weißen Feststoff. Ausbeute: 19 mg (32%). Schmp.: 450 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ ):  $\delta$  = 7.83 (dd,  $J$  = 3.3,  $J$  = 5.7 Hz, 16 H, H-2), 7.00 (dd,  $J$  = 3.3,  $J$  = 5.7 Hz, 16 H, H-1);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ ):  $\delta$  = 138.90 ( $\text{C}_q$ , C-3), 134.55 ( $\text{C}_q$ , C-4), 129.07 (CH, C-2), 124.94 (CH, C-1); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3126, 3058, 3023 (m, C-H, arom.), 1623 (w, C=C), 1447 (s, C=C, arom.), 1089 (m), 764 (s, C-H, arom.), 750 (s, C-H, arom.), 632 (s); UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 231 (21000), 257 (27000), 300 (15000) nm; MS (70 eV):  $m/z$  (%): 704 (100) [ $M^+$ ], 352 (15) [ $M^{2+}$ ]; HR-MS: ber. für  $\text{C}_{56}\text{H}_{32}$ : 704.2504, gef.: 704.2502.



Eingegangen am 28. Mai 1996 [Z 9154]

**Stichworte:** Aromatizität · Brückenkopfolefine · Cycloadditionen · Kohlenwasserstoffe · Metathesen

- [1] Für eine aktuelle Übersicht zu gürtel- und röhrenförmigen Molekülen siehe: A. Schröder, H.-B. Meckelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1994**, *172*, 180–200.
- [2] Für eine aktuelle Übersicht siehe: A. Harada, *Farunashia* **1995**, *31*, 1263–1267; P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591.
- [3] a) M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, J. R. Granja, R. K. Chada, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93–95; b) M. R. Ghadiri, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 675–677; c) M. Engels, D. Bushford, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9151–9158.
- [4] H. Meier, K. Müller, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1598–1600; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1437–1439.
- [5] a) S. Iijima, *Nature* **1991**, *354*, 56–58; b) S. Iijima, T. Ichihashi, Y. Ando, *ibid.* **1992**, *356*, 776–778; c) aktueller Übersichtsartikel: R. S. Ruoff, *ibid.* **1994**, *372*, 731–732.
- [6] K. Hernadi, A. Fonseca, J. B. Nagy, D. Bernaerts, J. Riga, A. Lucas, *Synth. Meth.* **1996**, *77*, 31–43.
- [7] a) F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 941–943; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 892–894; b) P. R. Ashton, N. S. Isaacs, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, C. M. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *ibid.* **1988**, *100*, 981–983 bzw. **1988**, *27*, 966–968.
- [8] W. Josten, S. Neumann, F. Vögtle, M. Nieger, K. Hägele, M. Przybylski, F. Beer, K. Müllen, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2089–2096.
- [9] Für weitere Beispiele siehe Lit. [1].
- [10] a) G. Schröder, J. F. M. Oth, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4083–4088; Übersichtsartikel: b) G. Mehta, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 313–316; c) G. Kaupp, *Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Photochemie I*, Thieme, Stuttgart, **1975**, S. 298–299.

- [11] R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342–4343.
- [12] R. Herges, H. Neumann, *Liebigs Ann.* **1995**, 1283–1289.
- [13] R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1024–1026; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 993–995.
- [14] R. Herges, S. Kammermeier, H. Neumann, F. Hampel, *Liebigs Ann.* **1996**, 1795–1800.
- [15] S. Kammermeier, R. Herges, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 470–472; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 417–419.
- [16] Siehe auch Lit. [11]. Kristalldaten: triklin,  $P\bar{1}$ ,  $a$  = 6.5047 (8),  $b$  = 8.1019 (8),  $c$  = 0.0281 (8) Å,  $\alpha$  = 85.131 (8),  $\beta$  = 73.351 (8),  $\gamma$  = 72.232 (8)°,  $V$  = 434.09 Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 1,  $\lambda(\text{MoK}\alpha)$  = 0.71073 Å,  $T$  = –100 °C; Siemens-Vierkreisdiffraktometer; es wurden 2001 unabhängige Reflexe bis  $2\theta$  = 55° gemessen; Strukturlösung mit Direkten Methoden, anisotrope Verfeinerung auf  $F^2$  (H-Atome leitend; Programm SHELXL-93, G. M. Sheldrick, Göttingen); endgültiger  $R$ -Wert  $wR(F^2)$  = 0.097, mit konventionellem  $R(F)$  = 0.037; max.  $\Delta\rho$  = 0.25 e Å<sup>–3</sup>,  $S$  = 1.06. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-99“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [17] Die  $\pi$ -Ebenen sind definiert durch die vier Substituenten der Brückenkopf-Doppelbindungen.
- [18] a) V. Ramamurthy, K. Venkatesan, *Chem. Rev.* **1987**, 433–481; b) M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1996, 2000, 2014; c) K. Gnanaguru, N. Ramasubbu, K. Venkatesan, V. Ramamurthy, *J. Photochem.* **1984**, *27*, 355.
- [19] Anmerkung bei der Korrektur (25. Sept.): In der Zwischenzeit haben wir eine Kristallstrukturanalyse eines 2:1-Komplexes von Silbertriflat mit **2** erhalten, die eindeutig die  $D_{4h}$ -Struktur von **2** bestätigt.
- [20] „Pitoröhre“ in Analogie zu den größeren, ebenfalls vollständig durchkonjugierten Nanoröhren.
- [21] a) J. L. Pierre, P. Baret, P. Chautemps, M. Armand, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2986–2988; b) C. Cohen-Addad, P. Baret, P. Chautemps, J.-L. Pierre, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1983**, *39*, 1346–1349; c) H. C. Kang, A. W. Hanson, B. Eaton, V. Boeckelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1979–1985; d) T. Probst, O. Steigelmann, J. Riede, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1471–1473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1397–1399; e) F. Inokuchi, Y. Miyahara, T. Inazu, S. Shinkai, *ibid.* **1995**, *107*, 1459–1461 bzw. **1995**, *34*, 1364–1366; f) J. Groß, G. Harder, F. Vögtle, H. Stephan, K. Gloe, *ibid.* **1995**, *107*, 523–526 bzw. **1995**, *34*, 481–484; g) J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 515–516.

## Oligo-THF-Peptide: Synthese, Membraneinbau und Untersuchungen zur Ionenkanalaktivität\*\*

Holger Wagner, Klaus Harms, Ulrich Koert\*, Sabine Meder und Günther Boheim\*

Die physiologische Bedeutung und die pharmakologische Relevanz membranständiger Ionenkanäle haben zu ihrer intensiven Untersuchung geführt<sup>[1, 2]</sup>. Während ihre Funktion intensiv studiert wurde, ist das Verständnis der Struktur natürlich vorkommender Ionenkanäle noch wenig entwickelt<sup>[3]</sup>. Künstliche Ionenkanäle<sup>[4–6]</sup> mit einer vorhersagbaren Aktivkonformation können für das Verständnis der natürlich vorkommen-

[\*] Prof. Dr. U. Koert<sup>[+]</sup>, Dr. H. Wager, Dr. K. Harms

Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Telefax: Int. + 6421/288917

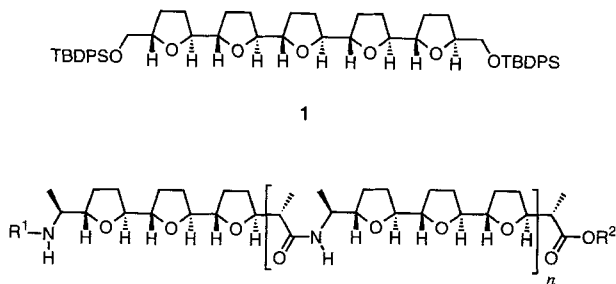
Prof. Dr. G. Boheim, Dr. S. Meder  
Lehrstuhl für Zellphysiologie  
Arbeitsgruppe – Biophysikalische Chemie von Membranen der Universität  
D-44780 Bochum  
Telefax: Int. + 234/7094-129

[+] Neue Adresse:

Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin  
Fachinstitut für Organische und Bioorganische Chemie  
Hessische Straße 1–2, D-10115 Berlin  
Telefax: Int. + 30/2093-7266

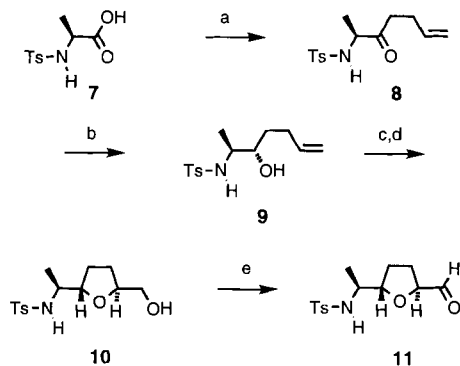
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260 und Graduiertenkolleg Metallorganische Chemie), dem Fonds der Chemischen Industrie, der Pinguin-Stiftung und der Degussa AG gefördert.

den wichtige Beiträge leisten. Wir haben über 2,5-*trans*-verknüpfte Oligo(tetrahydrofurane) als potentielle Bausteine einer Ionenkanal-aktiven Polyetherhelix<sup>[7a, 7b]</sup> berichtet. Das THF-Pentamer **1** war allerdings zu kurz, um eine Membrandoppelschicht zu durchspannen. Um einen vom synthetischen Aufwand her vertretbaren Zugang zu längeren Oligo(tetrahydrofuranen) zu erschließen, haben wir uns Oligo-THF-Peptiden vom Typ **3–6** zugewandt<sup>[7c]</sup>.



- 2a**  $n = 0$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{H}$   
**2b**  $n = 0$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**2c**  $n = 0$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**3**  $n = 1$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**4**  $n = 3$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**5**  $n = 5$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**6a**  $n = 9$ ,  $R^1 = \text{BOC}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**6b**  $n = 9$ ,  $R^1 = \text{H} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$   
**6c**  $n = 9$ ,  $R^1 = \text{H} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $R^2 = \text{H}$

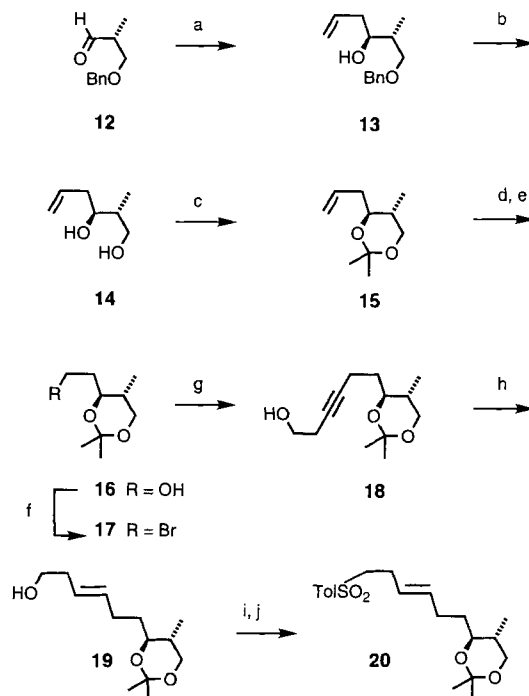
Ausgangspunkt der Synthese der Ter(tetrahydrofuranyl)-Aminosäure **2a** war *N*-Tosyl-L-alanin **7** (Schema 1). Die Umsetzung des Lithiumsalzes von **7** mit 3-Butenylmagnesiumbromid ergab das Keton **8**, das nach L-Selectride-Reduktion (L-Selectride = Lithium-2-butyborhydrid) und Abtrennung des epime-



Schema 1. Synthese des Mono-THF-Aldehyds **11**; Ts = Tosyl; a) 1. 1.5 Äquiv.  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$ , 1 h, 2. 3 Äquiv.  $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 h (50%); b) 2 Äquiv. L-Selectride, THF,  $-95^\circ\text{C}$ , 1 h (82%); c) 2 Äquiv.  $m\text{CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 6 h; d) kat.  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h (45% **10** + 45% *cis*-Epimer); e)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85%).

ren Nebenprodukts durch Umkristallisation den gewünschten Alkohol **9** in 80% Ausbeute lieferte (Stereoselektivität 85:15)<sup>[8]</sup>. Nach Epoxidierung der terminalen Doppelbindung in **9** und intramolekularer 5-*exo*-Öffnung des Epoxids konnte der *trans*-THF-Alkohol **10** in 45% Ausbeute gewonnen werden<sup>[9]</sup>. Eine Swern-Oxidation führte zum Mono-THF-Aldehyd **11**.

Zur Synthese des Sulfons **20** wurde der Aldehyd **12**<sup>[10]</sup> zunächst durch eine chelatkontrollierte Addition von Allyltrimethylsilan zum Alkohol **13** umgesetzt<sup>[11]</sup>, aus dem sich in wenigen Schritten das Bromid **17** herstellen ließ (Schema 2). Die Reak-



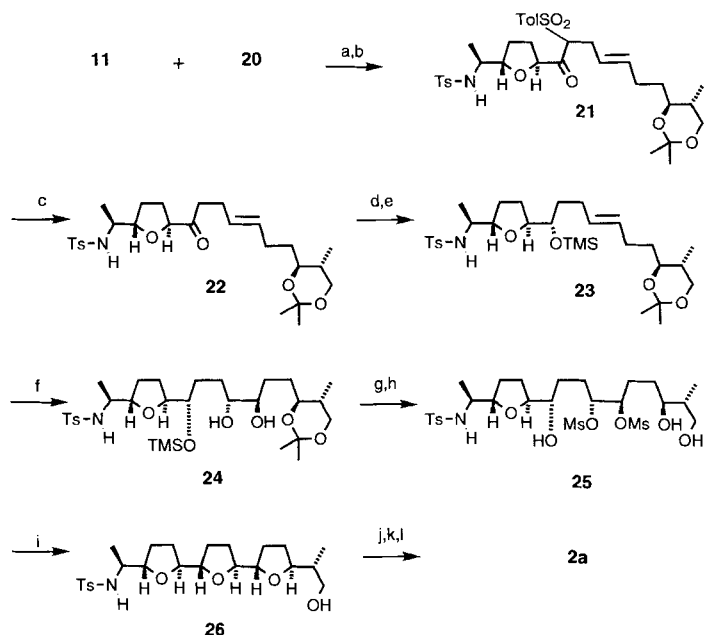
Schema 2. Synthese des Sulfons **20**; Tol = *p*-Tolyl; a) 1 Äquiv.  $\text{SnCl}_4$ , 1.1 Äquiv. Allyltrimethylsilan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 0.5 h (87%); b) 2.4 Äquiv., Na,  $\text{NH}_3/\text{THF}$  2.5:1,  $-40^\circ\text{C}$ , 1 h (98%); c) 2 Äquiv. Aceton, 2,2-Dimethoxypropan, kat.  $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 h, RT (95%); d) 1.  $\text{O}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2. 2 Äquiv.  $\text{PPh}_3$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; e) 5.4 Äquiv.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 12 h,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  (75%, 2 Stufen); f) 1. 2 Äquiv. Tosylchlorid, Py, 2. 2 Äquiv. LiBr, THF, 4 h,  $50^\circ\text{C}$  (88%, 2 Stufen); g) 2.3 Äquiv. 3-Butin-1-ol, 4.8 Äquiv.  $\text{LiNH}_2$ ,  $\text{NH}_3/\text{DMSO}$  2.5:1, 7 h,  $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$  (82%); h) 8 Äquiv. Na,  $\text{NH}_3/\text{THF}$  2:1, 4 h,  $-35^\circ\text{C}$  (89%); i) 1. 3 Äquiv. Tosylchlorid, Py, 2. 4 Äquiv. LiBr, THF, 2.5 h,  $50^\circ\text{C}$  (88%, 2 Stufen); j) 3.5 Äquiv. Natrium-*p*-toluolsulfonatdihydrat, PEG-400, 3 h,  $130^\circ\text{C}$  (90%).

tion von **17** mit dem Dilithiums Salz von 3-Butin-1-ol ergab das Alkin **18**. Nach *E*-selektiver Reduktion des Alkins zum Alken (**18**  $\rightarrow$  **19**) und der Überführung des primären Alkohols in ein Arylsulfon erhielt man den gewünschten Baustein **20**.

Das lithiierte Sulfon **20** wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  mit dem Aldehyd **11** umgesetzt (Schema 3). Der resultierende Alkohol ließ sich nach Dess Martin<sup>[12]</sup> zum Oxosulfon **21** oxidieren. Nach reduktiver Desulfonierung erhielt man das stereochemisch einheitliche Keton **22**. Stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe in **22** und Schützen des Alkohols (als TMS-Ether) ergab das Alken **23**. Der gleichzeitige Aufbau der zwei noch fehlenden THF-Ringe gelang mit einer Sequenz aus Sharpless-Dihydroxylierung (**23**  $\rightarrow$  **24**) und multipler Williamson-Reaktion<sup>[13]</sup> (**25**  $\rightarrow$  **26**). In Vorbereitung der Peptidsynthese wurde die Tosylgruppe die BOC-Gruppe ausgetauscht. Im letzten Schritt der Synthese der BOC-geschützten Ter-THF-Aminosäure **2a** wurde der primäre Alkohol zur Carbonsäure oxidiert.

Mit der Ter-THF-Aminosäure **2a** stand der Weg zu Oligo-THF-Peptiden vom Typ **3–6** offen. Unter Verwendung von Standard-Peptidschutzgruppentechniken<sup>[14]</sup> und Pentafluorphenyldiphenylphosphinat<sup>[15]</sup> als Kupplungsreagens wurden die beiden Ter-THF-Aminosäuren **2a** und **2c** in 78% Ausbeute zum Dipeptid **3** verknüpft (Tabelle 1). Durch Kupplung zweier Dipeptide konnte in 71% Ausbeute das Tetrapeptid **4** erhalten werden. In 70% Ausbeute ließ sich ein Dipeptid mit einem Tetrapeptid zum Hexapeptid **5** kuppeln. Schließlich ergab die Umsetzung eines Hexapeptids mit einem Tetrapeptid das Decapeptid **6a** in 42% Ausbeute<sup>[16]</sup>.

Ein funktionierender Ionenkanal muß eine Länge von mindestens 3 nm aufweisen, um den lipophilen Bereich einer Lipid-



Scheme 3. Synthese der Ter-THF-Aminosäure **2a**; Ts = Tosyl, Tol = *p*-Tolyl, TMS = Trimethylsilyl, MS = Methansulfonyl, BOC = *tert*-Butyloxycarbonyl; a) **20**, 0.9 Äquiv. *n*BuLi, THF,  $-50^{\circ}\text{C}$ , 1 h, dann 0.3 Äquiv. **11**,  $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -30^{\circ}\text{C}$ , 4 h (78%); b) 1.2 Äquiv. Periodinan, 10 Äquiv. Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 4 h (96%); c) Al/Hg, THF/*n*PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  40/10/1, 3 h,  $40^{\circ}\text{C}$ , (80%); d) 2 Äquiv. L-Selectride, THF,  $-95^{\circ}\text{C} \rightarrow -60^{\circ}\text{C}$ , 3 h (99%, zwei Stufen); e) 5 Äquiv. TMSCl, 10 Äquiv. Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 3 h (91%); f) 1 Äquiv. AD-mix- $\beta$ , *t*BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1/1,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h (89%, 85:15); g) 8 Äquiv. MsCl, 16 Äquiv.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$ , 1 h (99%); h) HOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  10/1, 12 h, RT; i) 10 Äquiv. NaH, kat. DMSO, THF,  $40^{\circ}\text{C}$ , 3 h (86%, 2 Stufen); j) 1. 4.7 Äquiv. Na,  $\text{NH}_3$ /THF 1/1,  $-40^{\circ}\text{C}$ , 15 min, 2. 2 Äquiv. (BOC) $_2\text{O}$ , NaOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  10/1, 3 h, RT (75%, 2 Stufen); k) 1. (COCl) $_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2. 6.5 Äquiv.  $\text{KMnO}_4$ , *t*BuOH/5%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  3/1, 30 min (86%, 2 Stufen); l) 1.5 Äquiv. *O*-Benzyl-*N,N'*-diisopropylisoharnstoff,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 d, RT (61%).

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen **2b** und **3**.

**2b**: farbloses Öl;  $[\alpha]_D^{20} = -10$  ( $c = 3.12$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  [a]:  $\delta = 1.05$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.45–1.96 (m, 12H), 2.51–2.63 (m, 1H), 3.51–3.64 (m, 1H), 3.69–3.91 (m, 5H), 4.09 (dt,  $J = 5.7$  und 8.2 Hz, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 5.03–5.11 (m, 2H), 7.22–7.32 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  [b]:  $\delta = 13.0$ , 19.3, 28.0, 28.2, 28.4, 28.9, 29.4, 45.1, 48.8, 66.0, 78.9, 80.7, 81.6, 81.7, 82.1, 128.0, 128.1, 128.5, 136.3, 156.0, 174.7.

**3**: farbloses Öl;  $[\alpha]_D^{20} = -20$  ( $c = 1.06$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  [a]:  $\delta = 1.10$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.50–2.06 (m, 24H), 2.20–2.35 (m, 1H), 2.55–2.70 (m, 1H), 3.64 (br. s, 1H), 3.82–3.95 (m, 10H), 3.95–4.02 (m, 1H), 4.04–4.09 (m, 1H), 4.12–4.20 (m, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 5.10 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  [b]:  $\delta = 12.9$ , 14.4, 19.1, 19.2, 28.4, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 28.6, 28.8, 29.3, 30.2, 45.0, 46.4, 46.5, 48.6, 66.0, 78.9, 80.7, 81.6, 81.9, 82.0, 82.1, 127.9, 128.0, 128.4, 136.2, 156.0, 174.2, 174.7; korrekte HRMS.

[a] 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ),  $20^{\circ}\text{C}$ . [b] 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ),  $20^{\circ}\text{C}$ .

doppelschicht zu durchspannen. Gramicidin A beispielsweise, ein natürlich vorkommendes Peptid mit  $\beta$ -helicaler Sekundärstruktur, bildet eine 3 nm lange Ionenkanal-aktive Struktur in Membranen<sup>[17]</sup>. Laut Modellbetrachtungen an Oligo-THF-Peptiden könnte ein Decapeptid vom Typ **6a** in einer helicalen Anordnung aus 5 Helixwindungen die erforderliche Mindestlänge von 3 nm erreichen (Abb. 1).

Die Methylgruppen tragenden Stereozentren, die den Carboxyl- und Aminogruppen benachbart sind, dienen zur Stabilisie-

rung der helicalen Struktur im Bereich der Peptidbindung. Zur Untersuchung des Einflusses dieser Stereozentren auf die Konformation des Oligo-THF-Peptids wurden NMR-Untersuchungen in  $\text{CDCl}_3$  durchgeführt.  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel ist wegen seiner Polaritätsverhältnisse ein gutes Modell für den lipophilen Bereich der Membran. In Abbildung 2 sind die Ergebnisse von NOE-Untersuchungen am Dipeptid **2b** zusammengefaßt. Ein NOESY-Kreuzpeak zwischen dem NH der Peptidbindung und H-2 ist in Einklang mit der erwarteten *anti*-Konformation der Peptidbindung und dem Torsionswinkel C1, C2, C3, N. Zwischen NH und H-4 wurde kein Kreuzpeak festgestellt, wohl aber zwischen NH und H-5. Dies deutet auf die angegebene Konformation an C3, N, C4, C5 hin.

Wir untersuchten drei Oligo-THF-Peptide bezüglich membranmodifizierender und leitfähigkeitsinduzierender Eigenschaften: das N- und C-geschützte Decapeptid **6a**, die N-entschützte Verbindung **6b** und die vollständig entschützte Verbindung **6c**.

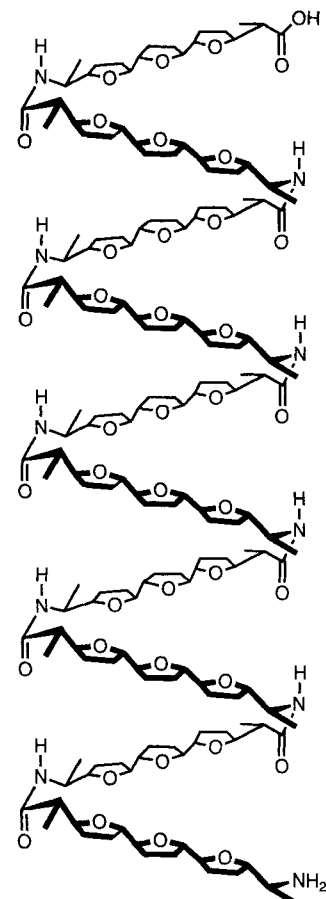


Abb. 1. Schematische Darstellung einer Oligo-THF-Peptidhelix.

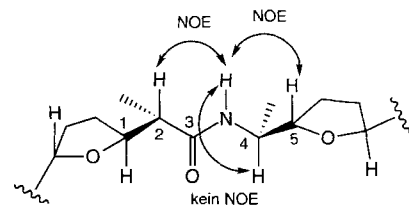


Abb. 2. Aus NOESY-Spektren abgeleitete Vorzugskonformation des Oligo-THF-Dipeptids **2b** im Bereich der Amidbindung.

Die Leitfähigkeitsmessungen wurden an planaren Lipidmembranen durchgeführt<sup>[18]</sup>. Untersucht wurde die durch den zusätzlichen Transport von Kalium-Ionen hervorgerufene Leitfähigkeitserhöhung der Membran. Das Oligo-THF-Peptid **6b** baute sich bei einer Membranspannung von +50 mV in die Membran ein. Dadurch kam es zu schnellen Leitfähigkeitsänderungen im Millisekundenbereich, die jedoch nicht als Folge diskreter, zeitlich aufgelöster Ereignisse registriert werden konnten (Grenzfrequenz 3 kHz, Abb. 3, oben). Die unterschiedlich großen Stromspitzen (bis zu 100 pA) sprechen für eine membrandurchspannende, porenartige Struktur und gegen einen Carrier-Mechanismus<sup>[19]</sup>. Zur Zeit kann nicht ausgeschlossen werden, daß kurzlebige Permeationsstrukturen infolge einer Störung der Lipidstruktur durch den Einbau von Oligo-THF-Peptiden in die Membran entstehen.

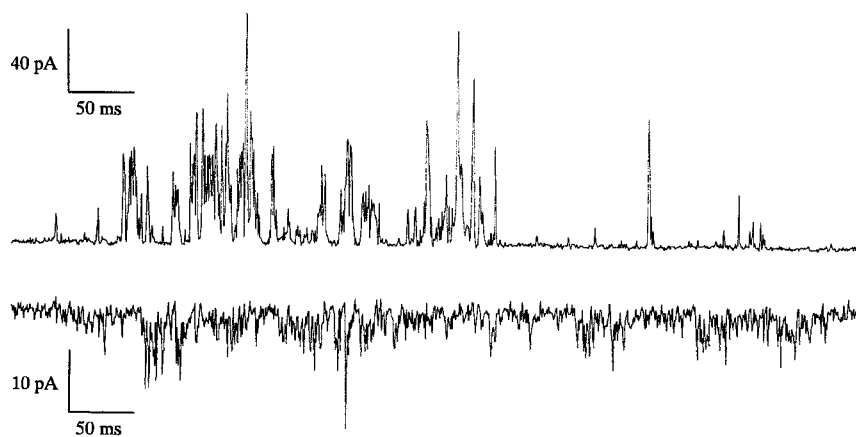


Abb. 3. Leitfähigkeitsänderungen planarer Lipidmembranen nach Zugabe der Oligo-THF-Peptide **6b** (oben: + 50 mV; unten: - 50 mV). Die experimentellen Bedingungen sind in Lit. [18] erwähnt.

Nach dem Umpolen der Membranspannung auf - 50 mV wurden kleinere Stromspitzen gemessen (Abb. 3, unten). Das asymmetrische Einbau- und Transportverhalten der Verbindung **6b** ähnelt dem von Defensinen<sup>[20]</sup>, natürlich vorkommenden Porenbildnern mit Peptidstruktur.

Anders als bei **6b** wurden beim N-geschützten Oligo-THF-Peptid **6a** spannungssymmetrische Leitfähigkeitserhöhungen festgestellt. Bei gleichen Membranspannungen wurden Stromspitzen schon bei niedrigeren Peptidkonzentrationen registriert. Mit dem vollständig entschützten Oligo-THF-Peptid **6c** wurde auch bei Konzentrationen  $> 10^{-6} \text{ g mL}^{-1}$  keine Leitfähigkeitsänderung der Membran festgestellt. Wahrscheinlich verhindert die hohe Wasserlöslichkeit von **6b** den Einbau in die Membran. Somit kann die Variation einer im Vergleich zum Gesamtmolekül kleinen Endgruppe einen bemerkenswerten Effekt auf die Eigenschaften solcher Verbindungen haben.

Durch die vorliegende Arbeit wird ein effizienter Zugang zu enantiomerenreinen Oligo-THF-Aminosäuren und Oligo-THF-Peptiden eröffnet. Die Decapeptide **6a** und **6b** haben leitfähigkeitserhöhende Eigenschaften. Sie sind mögliche Leitstrukturen für künftige künstliche Ionenkanäle. Zur Optimierung dieser Leitstruktur sind Variationen in der Moleküllänge und den Endgruppen möglich.

Eingegangen am 12. April,  
veränderte Fassung am 17. Juli 1996 [Z 9018]

**Stichworte:** Ionenkanäle · Membranen · Oligomere · Polyether · Synthesemethoden

Buehler, *Nature* **1994**, 369, 301; c) K. S. Akerfeldt, J. D. Lear, Z. R. Wasserman, L. A. Chung, W. F. De-Grado, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 191; d) Y. Kobuke, K. Ueda, M. Sokabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7618; e) F. M. Menger, D. S. Davis, R. A. Persichetti, J. J. Lee, *ibid.* **1990**, 112, 2451; f) M. Montal, M. S. Montal, J. M. Tomich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 6929; g) C. J. Stankovic, S. H. Heinemann, J. M. Defino, F. Sigworth, S. L. Schreiber, *Science* **1989**, 244, 813; h) G. Menestrina, K. P. Voges, G. Jung, G. Boheim, *J. Membr. Biol.* **1986**, 93, 111.

[6] Weitere Ionenkanäle: a) D. Seebach, A. Brunner, H.-M. Bürger, R. N. Reusch, L. L. Bramble, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 507; b) Y. Tanaka, Y. Kobuke, M. Sobake, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 693; b) J. H. Fuhrhop, U. Liman, V. Koesling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6840; c) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4601; d) Übersicht zu funktionalisierten Membranen: J.-H. Fuhrhop, J. Köning in *Membranes and Molecular Assemblies: The Syntactic Approach* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Monographs in Supramolecular Chemistry No. 5, R. Soc. Chem., Cambridge, **1994**.

[7] a) U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1238; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1180; b) U. Koert, M. Stein, H. Wagner, *Liebigs Ann.* **1995**, 1415; c) Zucker-Aminosäuren: E. G. v. Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 687.

[8] R. C. Roemmele, H. Rapaport, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1866.

[9] Durch Röntgenstrukturanalyse von **10** konnte die relative Konfiguration zweifelsfrei bestimmt werden: K. Harms, H. Wagner, U. Koert, *Z. Kristallogr., eingereicht*.

[10] G. E. Keck, D. E. Abbott, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883.

[11] C. H. Heathcock, S.-I. Kiyooka, T. A. Blumenkopf, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4214.

[12] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156.

[13] a) H. Wagner, U. Koert, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1939; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1873; b) U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115.

[14] N-terminal wurde die BOC-Schutzgruppe verwendet (Entschützen:  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), C-terminal die Benzylschutzgruppe (Entschützen:  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH).

[15] J. Dudash, Jr., J. Jiang, S. L. Mayer, M. M. Joulie, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 349.

[16] Die Charakterisierung der Oligo-THF-Peptide erfolgte NMR-spektroskopisch und durch Elektrospray-Massenspektrometrie (**6a**: ber.  $M_r$  = 3302; gef.  $M_r$  = 3302; vgl. auch Tabelle 1).

[17] D. W. Urry, T. C. Trapani, K. U. Prasad, *Science* **1983**, 221, 1064.

[18] Planare Lipidmembranen wurden nach der Methode von Mueller und Rudin hergestellt; Membranfläche:  $3 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ ; Lipid: 1-Palmitoyl-2-oleylglycero-3-phosphatidylethanolamin (90:10 Gew.-%) in *n*-Decan  $12 \text{ mg mL}^{-1}$ ; Elektrolytlösung: 1 M KCl, 10 mM Hepes, pH 7.2; das Decapeptid **6b** wurde zum *cis*-Kompartiment in einer Endkonzentration von  $1.5 \times 10^{-7} \text{ g mL}^{-1}$  gegeben;  $T = 20^\circ \text{C}$ , Membranspannung: + 50 und - 50 mV. Die Spannungsangabe bezieht sich auf den Potentialwert des *cis*-Kompartiments, das *trans*-Kompartiment ist virtuell geerdet. Die Stromrichtung ist von *cis* nach *trans*; für weitere experimentelle Details siehe: T. Rink, H. Bartel, G. Jung, W. Bannwarth, G. Boheim, *Eur. Biophys. J.* **1994**, 23, 155.

[19] W. Hanke, C. Methfessel, H.-U. Wilmsen, E. Katz, G. Jung, G. Boheim, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 727, 108.

[20] P. Nicolas, A. Mor, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, 49, 277.

[1] a) B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2. Aufl., Sinauer Associates, Sunderland, **1992**; b) R. B. Gennis, *Biomembranes, Molecular Structure and Function*, Springer, New York, **1989**, S. 270.

[2] a) J. J. Tabcharani, J. M. Rommens, Y.-X. Hou, X.-B. Chang, L.-C. Tsui, J. R. Riordan, J. W. Hanrahan, *Nature* **1993**, 366, 79; b) M. J. Welsh, *ibid.* **1995**, 376, 640.

[3] Funktion: B. Rudy, L. E. Iverson in *Methods in Enzymology*, Vol. 207 (Hrsg.: J. N. Abelson, M. I. Simon), Academic Press, New York, **1992**; Struktur: a) H. Luecke, B. T. Chang, W. S. Mailliar, D. D. Schlaepfer, H. T. Haigler, *Nature* **1995**, 378, 512; b) N. Unwin, *ibid.* **1995**, 373, 37.

[4] Kanäle mit Polyetherstruktur: a) N. Voyer, M. Robitaille, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6559; b) G. G. Cross, T. M. Fyles, T. D. James, M. Zojaji, *Synlett* **1993**, 449; c) M. J. Pregel, L. Jullien, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1637; d) A. Nakano, Q. Xie, J. V. Mallen, L. Echegoyen, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1287; e) U. F. Kragton, M. F. Roks, R. J. M. Nolte, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1275; J.-H. Fuhrhop, U. Liman, H. H. David, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 339.

[5] Kanäle mit Peptidstruktur: a) G. A. Woolley, A. S. I. Jaikaran, Z. Zhang, S. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4448; b) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K.