

Mit DMEM (unter Zusatz von 10% FKS) wurde ein ED₅₀-Wert von 3.6 µM für **11** ermittelt. Eine ähnliche toxische Wirkung auf die Tumorzellen (ED₅₀ = 3.3 µM) tritt auch bei gezielter Zugabe von 0.2 U/mL β-D-Galactosidase zum seco-CI-Galactosid **11** im Inkubationsmedium DMEM auf, da **11** in beiden Medien schnell unter Freisetzung von **3** gespalten wird.

Das cytotoxisch hochwirksame seco-CI-Derivat **3** des Antibiotikums CC-1065 **1** kann durch Überführung in O-Glycoside effektiv detoxifiziert werden; durch enzymatische Spaltung der Glycoside kann die Cytotoxizität wieder generiert werden. In-vivo-Experimente mit den Prodrugs unter Verwendung der Konjugate aus Glycohydrolasen und monoklonalen Antikörpern sind Gegenstand unserer aktuellen Arbeiten.

Experimentelles

Adhärent wachsende Zellen einer humanen Tumorzelllinie wurden in den Konzentrationen 10², 10³, 10⁴ und 10⁵ Zellen/Kavität in Triplikaten in 6-Multiwellplatten ausgesät und mit frisch verdünnter Prüfsubstanz in unterschiedlichen Konzentrationen inkubiert. Als Lösungsvermittler diente DMSO (Endkonzentration 0.2%). Nach einer Expositionsdauer von 24 h wurde die Prüfsubstanz entfernt, und die Zellen wurden mit frischem Kulturmedium versenkt. Nach 12 d Kultivierung bei 37 °C und 7.5% CO₂ in Luft wurde das Medium abgesaugt; die Klone wurden getrocknet, anschließend mit Lößlers Methylenblau angefärbt und makroskopisch ausgezählt. Die relative Klonbildungsrate wurde nach folgender Formel bestimmt: relative Klonbildungsrate [%] = (Zahl der Klone nach Exposition)/(Zahl der Klone in der Kontrolle) × 100.

Die Zellen für die Toxizitätstests wurden in Stammkulturen bei 37 °C und 7.5% CO₂ in Luft in DMEM (Biochrom) kultiviert, das mit 4 mM L-Glutamin (Gibco), 44 mM NaHCO₃ (Biochrom) und 10% fetalem Kälberserum FKS (inaktiviert durch Hitze, 30 min bei 56 °C, Gibco) supplementiert war. Während der Exposition der Zellen mit den Prüfsubstanzen wurden unterschiedliche Inkubationsmedien eingesetzt. Das Grundmedium DMEM enthielt entweder (a) 4 mM L-Glutamin und 44 mM NaHCO₃ oder (b) zusätzlich 10% BMS (Biochrom) oder (c) zusätzlich 10% FKS oder (d) zusätzlich 0.2 U/mL β-D-Galactosidase (G 5635 Sigma).

Eingegangen am 20. Mai 1996 [Z 9134]

Stichworte: Cytostatica · Enzyme · β-Galactosidase · β-Glucosidase · Heck-Reaktionen

- [1] a) P. Erbar, *Oncologie: Einführung in die Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren*, Schattauer, 1994; b) D. M. Prescott, A. S. Flexer, *Krebs-Fehlsteuerung von Zellen – Ursachen und Konsequenzen, Spektrum der Wissenschaft*, Heidelberg 1990; c) V. Schirrmacher, *Krebs-Tumoren, Zellen, Gene, Spektrum der Wissenschaft*, Heidelberg, 1987.
- [2] a) L. F. Tietze in *Molecular Aspects of Chemotherapy*, (Hrsg.: E. Borowski, D. Shugar), Pergamon, 1990, S. 55–70; b) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1988, **36**, 728–737.
- [3] I. F. Tannock, D. Rotin, *Cancer Res.* 1989, **49**, 4373–4384.
- [4] a) L. F. Tietze, A. Fischer-Beller, *Carbohydr. Res.* 1994, **254**, 169–182; b) L. F. Tietze, M. Beller, R. Fischer, M. Lögers, E. Jähde, K. H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, *Angew. Chem.* 1990, **102**, 812–813; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, **29**, 782–783; c) L. F. Tietze, M. Neumann, T. Möllers, R. Fischer, K. H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, E. Jähde, *Cancer Res.* 1989, **49**, 4179–4184; d) L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, A. Goerlach, M. Neumann, T. Krach, *Carbohydr. Res.* 1987, **164**, 177–194.
- [5] L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, *Chem. Rev.* 1994, **94**, 1552–1566.
- [6] a) L. F. Tietze, W. Bühr, *Angew. Chem.* 1995, **107**, 1485–1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, **34**, 1366–1368; b) L. F. Tietze, T. Grote, *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 192–196; c) T. Sakamoto, Y. Kondo, M. Uchiyama, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 1941–1942; d) L. F. Tietze, T. Grote, *Chem. Ber.* 1993, **126**, 2733–2737; e) S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 6380–6382; f) D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh, S. A. Munk, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 8961–8971; g) R. Baird, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 567–578; D. L. Boger, D. S. Johnson, *Angew. Chem.* 1996, **108**, 1542–1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, **35**, 1438–1474.
- [7] a) V. L. Reynolds, J. P. McGroven, L. H. Hurley, *J. Antibiot.* 1986, **39**, 319–334; b) J. P. McGroven, G. L. Clarke, E. A. Pratt, T. F. DeKoning, *ibid.* 1984, **37**, 63–70; c) L. J. Hanka, A. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel, D. G. Martin, *ibid.* 1978, **31**, 1211–1217.
- [8] a) G. J. Boons, *Tetrahedron* 1996, **52**, 1095–1121; b) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* 1993, 1503–1531; c) H. Paulsen, *Angew. Chem.* 1982, **94**, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, **21**, 155–172.
- [9] L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**, 4661–4664.

- [10] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 1986, **98**, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, **25**, 212–235.
- [11] J. Hooz, S. S. H. Giliani, *Can. J. Chem.* 1968, **46**, 86–87.
- [12] **11**: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.96 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.34 (s, 4H, OH), 3.56 (dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 1H, 2-H_a), 3.64–3.96 (m, 9H, 3-CH_a, 3-CH_b, 3-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H_a, 6'-H_b), 4.12 (mc, 1H, 2-H_b), 4.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 1'-H), 6.82 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H, 5-H), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 7-H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 4-H); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆), δ = 34.71 (C-3), 43.20 (C3-C), 47.73 (SO₂CH₃), 55.68 (C-2), 62.27 (C-6', 70.12, 72.21, 74.87, 76.92 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 102.9 (C-1'), 103.9 (C-5), 112.8 (C-7), 126.3 (C-3-a), 126.9 (C-4), 144.8 (C-7-a), 160.1 (C-6).
- [13] Die In-vitro-Cytotoxizität wurde im Zellkulturlabor des Instituts für Organische Chemie anhand eines Klonbildungsraten-Assays bestimmt.
- [14] Die Zelllinie A 549 (ATCC CCL 185) wurde freundlicherweise vom Institut für Zellbiologie der Universität Essen zur Verfügung gestellt.
- [15] Die Bestimmung der Enzymaktivitäten der β-D-Galactosidase erfolgte colorimetrisch mit p-Nitrophenyl-β-D-galactopyranosid und die der β-D-Glucosidase mit p-Nitrophenyl-β-D-glucopyranosid in Citrat-Puffer bei 405 nm.

Molekulare Redoxschaltungen durch Ligandenaustausch**

Christophe Canevet, Jacqueline Libman und Abraham Shanzer*

Das wachsende Interesse an Technologien, die auf molekularen Vorgängen beruhen^[1], regt derzeit die intensive Erforschung von funktionalen Molekülen an, wozu molekulare Drähte^[2, 3], Dioden^[4, 5], Lichtumwandler^[6] und Schalter^[7–14] zählen. Kürzlich wurden einige molekulare Schalter vorgestellt, die auf äußere Impulse wie Photonen, Protonen oder Elektronen reagieren. Beispiele sind photochrome Stoffe, die reversible, lichtinduzierte Cyclisierungen eingehen^[11], Rotaxane, bei denen Makrocyclen auf einem stabförmigen Molekül hin- und herwandern^[12], Catenate, bei denen Redoxprozesse eines Gastions Schwingbewegungen der beiden Ringe relativ zueinander auslösen^[13] und dreisträngige Helices, bei denen eine elektroneninduzierte Wanderung eines Eisenatoms von einem Hohlraum in den Nachbarhohlraum auftritt^[14]. Hier stellen wir einen neuartigen Redoxschalter vor, der zwei Zustände einnehmen kann, zwischen denen durch Ligandenaustauschprozesse hin- und hergeschaltet wird. Kernstück dieses Schalters ist ein Molekül, das zwei Sätze von ionenbindenden Gruppen aufweist: einen Satz harte und einen weiche Ionen bindende Gruppen. Diese sind an einem Calix[4]arenring^[15] alternierend angeordnet, so daß sie entweder einen Innenraum bilden, in dem harte Ionen gebunden werden oder einen, der weiche Ionen komplexiert. Es kann jeweils nur ein Innenraum gleichzeitig existieren. Calix[4]aren wurde als Anker gewählt, da es beide Sätze der ionenbindenden Gruppen auf dieselbe Seite des Ringes dirigiert, was es beiden ermöglicht, sich durch eine Drehbewegung einander zu nähern. Nach Beladen mit Fe^{III}-Ionen treten die beiden harte Ionen bindenden Gruppen, Hydroxamate, zusammen, um das harte Metallion zu koordinieren, während die weichen Gruppen sich voneinander entfernen.

[*] Prof. A. Shanzer, C. Canevet, Dr. J. Libman
Weizmann Institute of Science, Department of Organic Chemistry
Rehovot 76100 (Israel)
Telefax: Int. + 89344142
E-mail: coshanzr@weizmann.weizmann.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde von der Israel Academy of Sciences and Humanities und der Minerva-Stiftung finanziell unterstützt. Dr. S. J. Harris, Dublin University, Irland, sind wir für Diskussionen und Ratschläge auf dem Gebiet der Calix[4]aren-Chemie dankbar. Diese Arbeit wurde durch das französisch-israelische L'Arc-en-Ciel-Programm unterstützt.

Wird das Metallion reduziert, so lagert sich der Ligand um, und das Fe^{II}-Ion wird von den weichen Ionen koordinierenden Pyridylgruppen komplexiert (Abb. 1), während die Hydroxamatgruppen auseinandergehen. Durch eine nachfolgende

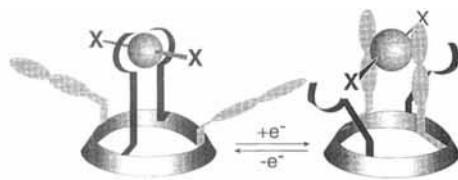


Abb. 1. Schematische Darstellung des Redoxschalters. X = Moleküle der Pufferlösung.

Oxidation wird dieser Vorgang umgekehrt. Definierte Unterschiede in den Spektren der reduzierten und der oxidierten Verbindung ermöglichen ein einfaches Verfolgen dieses Schaltprozesses in Echtzeit: Die Lösung verfärbt sich bei der Reduktion von orange nach rosa.

Die aus den gemischten Liganden zusammengesetzten Verbindungen **3** und **5** sowie die Referenzverbindungen **1**, **2** und **4** wurden aus Calix[4]aren nach der in Abbildung 2 gezeigten Sequenz hergestellt. Die Strukturen der Verbindungen wurden mittels ¹H-NMR- und FTIR-Spektroskopie sowie durch FAB-Massenspektrometrie bestimmt, wobei die großen Verschiebungsdifferenzen zwischen den Signalen der Ankermethylenbrückenprotonen^[4] ($\Delta\delta(\text{Ar}-\text{CH}_A\text{H}_B-\text{Ar}) = 0.88, 0.96, 0.72, 1.02$ und 1.10 für **1**, **2**, **3**, **4** bzw. **5**) das Vorliegen von cone-Konformationen bestätigen.

Nach Zugabe von FeCl_3 zu einer gepufferten Lösung von **3** bildete sich, wie am Absorptionsmaximum des UV/Vis-Spek-

trums zu erkennen war, der Bishydroxamatkomplex $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-3}$ ($\lambda_{\text{max}}(\varepsilon) = 464 \text{ nm} (1900)$)^[16]. Wurde danach Ascorbinsäure zugegeben, entstanden neue, bathochrom verschobene Maxima ($\lambda_{\text{max}}(\varepsilon) = 494 \text{ nm} (3000), 526 \text{ nm} (3000)$), die für den Fe^{II} -Bipyridyl-Komplex $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-3}$ charakteristisch sind^[17]. Die Zugabe von Ammoniumpersulfat kehrte diesen Prozeß um (Abb. 3). Durch Vergleich mit Spektren des $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-3}$ -Komplexes, der durch Reaktion von **3** mit FeCl_2 unter Argon hergestellt worden war, ließ sich nachweisen, daß nach der Reduktion tatsächlich $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-3}$ vorlag. Eine unabhängige Charakterisierung jedes Schaltzustandes, $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-3}$ und $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-3}$, wurde FAB-massenspektrometrisch vorgenommen; danach liegen Calixaren-Eisen-Komplexe in einem Verhältnis von 1:1 ohne Verunreinigung durch höhere Oligomere vor (siehe *Experimentelles*). Weiterhin wurde die Stabilität von **3** gegenüber den durchgeföhrten Reduktionen und Oxidationen dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen.

Diese Redoxprozesse verlaufen höchstwahrscheinlich intramolekular, denn die für die Reduktionen ermittelte Halbwertszeit ($t_{1/2} = 30 \text{ min}$) ist kürzer als die für die Komplexierung von solvatisierten Fe^{II} -Ionen durch **3** ($t_{1/2} > 2 \text{ h}$)^[18]. Die Koordinationschemie von Eisenionen macht es plausibel, daß jeder einzelne Satz der bindenden Gruppen des Calixarens das Gastion in einer cisoiden, quadratisch-planaren Anordnung umgibt; diese Einheit wird durch zwei Moleküle der Pufferlösung zu einer oktaedrischen Geometrie vervollständigt (Abb. 1). Die Redoxprozesse des Gastions sind somit von einer Umlagerung begleitet, bei der die beiden Sätze der bindenden Ketten die Positionen tauschen.

Das **3** stark ähnliche Calix[4]aren **5**, an das die Bipyridylreste mit den 6- statt mit den 5-Positionen geknüpft waren, bildete dagegen keine wohldefinierten $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-5}$ -Hydroxamat- und $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-5}$ -Bipyridyl-Komplexe. **5** gab gemischte Ligandenkomplexe, wie den Absorptionsspektren der $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-5}$ - und $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-5}$ -Komplexe ent-

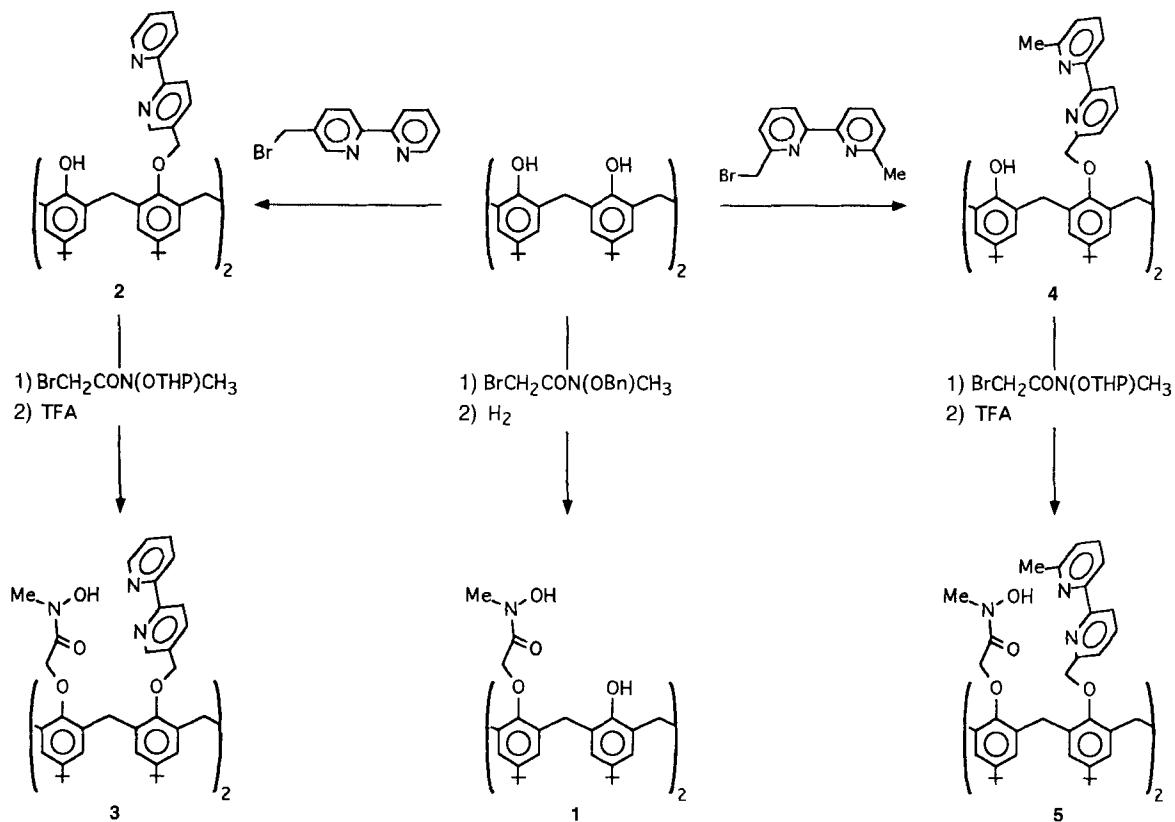


Abb. 2. Syntheseschema für die Herstellung der Verbindungen **1**–**5**. Einzelheiten siehe *Experimentelles*.

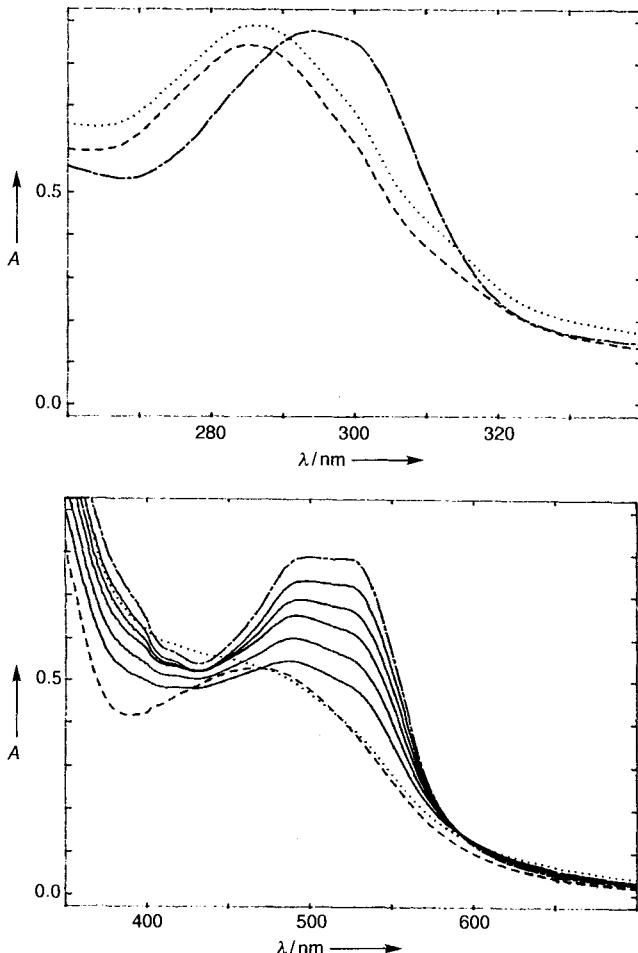


Abb. 3. UV- (oben) und Vis-Spektren (unten) 0.27 mm Lösungen von $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}3$ (gestrichelte Linie) und $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-}3$ (Strichpunkte); Veränderungen des Vis-Spektrums (unten) von $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}3$ nach Behandeln mit Ascorbinsäure in verschiedenen Zeitintervallen (durchgezogene Linien), und abschließende Vis- (unten) und UV- (oben) Spektren unmittelbar nach dem Behandeln mit Ammoniumpersulfat (gepunktete Linie). A = Absorption.

nommen werden konnte, und versagte somit als Schalter. Das unterschiedliche Verhalten der Verbindungen **5** und **3** lässt sich mit Hilfe von Molekülmodellen leicht verstehen. In **5** liegen die beiden Ligandengruppen in derselben imaginären Ebene oberhalb des Calixarenerring, weshalb sie die Gastionen simultan einschließen können. In **3** befinden sie sich in verschiedenen Ebenen, welches eine simultane Bindung verhindert. Der amphiphile Charakter dieses Schalters lässt ihn für das Einbringen in Luft/Wasser- oder Lipid/Wasser-Grenzflächen als besonders geeignet erscheinen^[19]. Dies wird zur Zeit ebenso untersucht wie die Möglichkeit, die Orientierung solcher organisierten Anordnungen durch gezielte Konformationsänderungen innerhalb solcher Schalter umzukehren.

Experimentelles

1: Zu einer Lösung von Tetra-*tert*-butylcalix[4]aren [15] (0.25 g, 0.38 mmol) in wasserfreiem DMSO (10 mL) wurde $\text{BrCH}_2\text{CON(OBn)Me}$ (0.40 g, 1.5 mmol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (0.25 g, 1.8 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe der Lösung zu 10 proz. wäßriger HCl (40 mL), Filtration des Präzipitats, zweimaliges Waschen mit Wasser und chromatographische Reinigung lieferten geschütztes disubstituiertes I (0.15 g, 40% Ausbeute). Dieses wurde bei Atmosphärendruck in Gegenwart von Pd/C hydriert und gab **1**. Schmp. 208–213 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.03, 6.93 (je s, je 4H, ArH), 4.82 (s, 4H, CH_2), 4.26, 3.38 (je d, je 4H, $\text{Ar-CH}_A\text{H}_B\text{-Ar}$, $\Delta\delta$ = 0.88, $J_{A,B}$ = 13 Hz), 3.40 (s, 6H, CH_3), 1.25, 1.06 (je s, je 18H, tBu); IR(CDCl_3): $\tilde{\nu}$ = 1657 cm⁻¹ (C=O); FAB-MS: m/z 845.4 [(M + Na)⁺].

2: Zu einer Lösung von Tetra-*tert*-butylcalix[4]aren [15] (0.50 g, 0.77 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) wurde 5-Brommethyl-2,2'-bipyridin [20] (1.0 g, 4.0 mmol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (0.5 g, 3.6 mmol) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 70 °C gerührt, anschließend gekühlt, in Wasser (100 mL) gegeben und das Präzipitat abfiltriert und gesammelt. Eine chromatographische Reinigung lieferte reines **2**. Schmp. 161–163 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 8.88, 8.60, 8.47, 8.39, 8.18, 7.71, 7.27–7.13 (d, md, dd, dt, bzw. m, je 2H, PyH), 7.13 (s, 2H, OH), 7.05, 6.81 (je s, je 4H, ArH), 5.18 (s, 4H, CH_2), 4.24, 3.28 (je d, je 4H, $\text{Ar-CH}_A\text{H}_B\text{-Ar}$, $\Delta\delta$ = 0.96, $J_{A,B}$ = 13 Hz), 1.29, 0.96 (je s, je 18H, tBu); FAB-MS: m/z 985.7 [(M + H)⁺].

3: Das Bisbipyridin **2** (0.21 g, 0.21 mmol) wurde in wasserfreiem THF (20 mL) mit $\text{BrCH}_2\text{CON(OTHP)Me}$ (0.84 g, 3.3 mmol), Kaliumiodid (0.31 g, 1.9 mmol) und Natriumhydrid (37 mg, 1.2 mmol) versetzt und 14 h unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt wurde abfiltriert und chromatographisch gereinigt, wobei 70 mg (25% Ausbeute) geschütztes **3** erhalten wurde. Deblockierung dieser Verbindung durch Behandeln mit TFA, Neutralisation mit Diethylaminomethylpolystyrol und chromatographische Reinigung gaben **3** in 20% Ausbeute. Schmp. 213–215 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 8.68, 8.65, 8.26, 8.12, 7.91, 7.79, 7.41 (d, s, d, d, t, d, m, je 2H, PyH), 7.05, 6.97 (je s, je 4H, ArH), 5.22, 4.49 (je s, je 4H, CH_2), 3.83, 3.11 (je d, je 4H, $\text{Ar-CH}_A\text{H}_B\text{-Ar}$, $\Delta\delta$ = 0.72, $J_{A,B}$ = 12 Hz), 3.73 (s, 6H, CH_3), 1.14, 1.07 (je s, je 18H, tBu); IR(CDCl_3): $\tilde{\nu}$ = 1653 cm⁻¹ (C=O); FAB-MS: m/z 1181.7 [(M + Na)⁺].

4: In einem zur Herstellung von **2** analogen Verfahren wurde Tetra-*tert*-butylcalix[4]aren [15] (0.20 g, 0.31 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL) mit 6-Brommethyl-6'-methyl-2,2'-bipyridin [21] (0.43 g, 1.6 mmol) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (0.20 g, 1.4 mmol) versetzt; dies ergab 0.17 g **4** (55% Ausbeute). Schmp. 108–110 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 8.34, 8.20, 7.73–7.62, 7.15 (d, t, m, d, 2H, 4H, 4H, 2H, PyH), 7.34, (s, 2H, OH), 7.08, 6.82 (je s, je 4H, ArH), 5.26 (s, 4H, CH_2), 4.37, 3.35 (je d, je 4H, $\text{Ar-CH}_A\text{H}_B\text{-Ar}$, $\Delta\delta$ = 1.02, $J_{A,B}$ = 13 Hz), 2.65 (s, 6H, CH_3), 1.30, 0.95 (je s, je 18H, tBu); FAB-MS: m/z 1013.5 [(M + H)⁺].

5: In einem zur Herstellung von **3** analogen Verfahren wurde das Calixaren **4** (0.35 g, 0.35 mmol) in wasserfreiem THF (25 mL) mit $\text{BrCH}_2\text{CON(OTHP)Me}$ (1.25 g, 5.0 mmol), Kaliumiodid (0.50 g, 3.0 mmol) und Natriumhydrid (60 mg, 2.0 mmol) versetzt, wobei 200 mg des geschützten Produkts (45% Ausbeute) erhalten wurden. Die Deblockierung durch Versetzen mit TFA lieferte **5** in einer Ausbeute von 40%. Schmp. > 300 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 8.19, 7.90, 7.74, 7.67, 7.56, 7.17 (d, t, d, t, d, je 2H, PyH), 7.03, 6.94 (je s, je 4H, ArH), 5.15, 4.47 (je s, je 4H, CH_2), 4.17, 3.07 (je d, je 4H, $\text{Ar-CH}_A\text{H}_B\text{-Ar}$, $\Delta\delta$ = 1.10, $J_{A,B}$ = 12 Hz), 3.57, 2.59 (je s, je 6H, CH_3), 1.15, 1.04 (je s, je 18H, tBu); IR(CDCl_3): $\tilde{\nu}$ = 1654 cm⁻¹ (C=O); FAB-MS: m/z 1209.6 [(M + Na)⁺].

Herstellung des $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}3$ -Komplexes: 1.0 mL einer Lösung von **3** (1.2 mm in $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) wurde mit 1.0 mL CH_3OH verdünnt, wonach 1.2 mL einer FeCl_3 -Lösung (0.90 mm in CH_3OH) und 0.80 mL einer 2-(*N*-Morpholinino)ethansulfosäure(MES)-Lösung (0.10 M in H_2O) zugegeben wurden. Der pH-Wert wurde mit NaOH (1.0 N in H_2O) auf 6.2 eingestellt. FAB-MS: m/z 1213.44 (M + $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}2\text{H}^+$).

Herstellung des $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-}2$ -Komplexes: Hierbei wurde eine zur Herstellung von $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}3$ analoge Vorschrift angewendet, mit der Ausnahme, daß eine Lösung von FeCl_2 verwendet und die Versuche unter Argon durchgeführt wurden.

Redoxreaktionen: 3.0 mL einer Lösung von $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-}3$ wurden mit 30 μL einer Lösung von Ascorbinsäure (0.20 M in H_2O) versetzt, und der Fortgang der Reduktion wurde durch Aufnahme von VIS-Spektren in regelmäßigen Zeitabständen verfolgt. Die reduzierte Lösung wurde FAB-massenspektrometrisch untersucht. FAB-MS: m/z 1215.2 (M + Fe^{II}), m/z 1237.1 (M + $\text{Fe}^{\text{II}}\text{+Na}^+$). 2.0 mL des so erhaltenen Gemisches wurden daraufhin durch Versetzen mit 26 μL einer Lösung von Ammoniumpersulfat (0.40 M) in H_2O bei 70 °C 5 min lang oxidiert. Die Oxidation wurde durch den Farbwechsel der Lösung von rosa nach orange sowie durch deren UV/Vis-Spektren angezeigt.

Eingegangen am 19. April,
ergänzte Fassung am 26. Juli 1996 [Z9057]

Stichworte: Calixarene · Eisenverbindungen · Molekulare Schalter · Redoxreaktionen

- [1] F. L. Carter, *Molecular Electronic Devices II*, Dekker, New York, 1987.
- [2] M. D. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 121–133.
- [3] V. Grosshenny, A. Harriman, R. Ziessel, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1211–1214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1100–1102.
- [4] A. Aviram, M. A. Ratner, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, 29, 277–283.
- [5] A. S. Martin, J. R. Sambles, G. J. Ashwell, *Phys. Rev. Lett.* **1993**, 70, 218–221.
- [6] B. Alpha, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1310–1313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1266–1268.
- [7] M. R. Wasielewski, M. P. O'Neill, D. Gosztola, M. P. Niemczyk, W. A. Svec, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1319–1325.
- [8] L. Fabbrizzi, A. Poggi, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 197–202.
- [9] R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire, K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 187–195.

- [10] P. Gütlich, A. Hauser, H. Spiering, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2109–2141; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2024–2054.
- [11] S. L. Gilat, S. H. Kawai, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1439–1442.
- [12] R. A. Bissell, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [13] A. Livoreil, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9399–9400.
- [14] L. Zelikovich, J. Libman, A. Shanzer, *Nature* **1995**, *374*, 790–792.
- [15] C. D. Gutsche in *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
- [16] Den Spektren zufolge handelt es sich um einen Fe^{III}-Bishydroxamat-Komplex: M. Birus, Z. Bradic, N. Kujundzic, M. Prjbanic, P. C. Wilkins, R. G. Wilkins, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3980–3983.
- [17] Den Spektren zufolge liegt ein Fe^{II}-3-Bipyridin-Komplex vor, da Tris(bipyridyl)eisen(II) abgeleitet vom gleichen Bipyridyl-Chromophor, deutlich größere Extinktionskoeffizienten aufweist ($\epsilon \approx 5000$).
- [18] Vergleichende intermolekulare Redoxexperimente mit **1** und **2** konnten wegen der Neigung von **1**, den Fe^{III}-Trishydroxamat-Komplex ($\lambda_{\text{max}} = 428 \text{ nm}$) eher als den Bishydroxamat-Komplex zu bilden sowie wegen der Neigung dieser Komplexe, unter analogen Bedingungen auszufallen, nicht durchgeführt werden.
- [19] Y. Ishikawa, T. Kunitake, T. Matsuda, T. Otsuka, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 736–738.
- [20] 5-Brommethyl-2,2'-bipyridin wurde durch Bromierung von 5-Methyl-2,2'-bipyridin mit NBS und dieses Bipyridin nach einer von Prof. A. von Zelewsky (Universität Fribourg, Schweiz) zur Verfügung gestellten Vorschrift hergestellt.
- [21] 6-Brommethyl-6'-methyl-2,2'-bipyridin wurde durch Bromierung von 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridin mit NBS und dieses Bipyridin nach einer von Prof. J. M. Lehn (Université Louis Pasteur, Frankreich) zur Verfügung gestellten Vorschrift hergestellt.

Berichtigung

In der Zuschrift „Wittig-Olefinition von Lactonen“ von M. Lakhrissi und Y. Chapleur (*Angew. Chem.* **1996**, *108*, 833–834) muß in Formel **II** die Ethyl- durch eine Methylgruppe ersetzt werden. Außerdem stammt das im *Experimentellen* genannte ¹H-NMR-Signal von **3** bei $\delta = 5.12$ nicht von H-4, sondern von H-2.

VERANSTALTUNGEN



Fachgruppe Medizinische Chemie International Symposium

How Rational Can Drug Design Be? Frankfurt am Main/Germany, February 7, 1997

A Report about Novel Combinations of Rational Design and Screening Techniques
H. Kessler, München/D

Rational Drug Design: The Holy Grail
J. G. Topliss, Michigan/USA

The Discovery and Optimization of Potent Non-Peptidic Matrix-Metalloprotease Inhibitors
H. Kluender, West Haven/USA

Current Issues in De Novo Design
C. W. Murray, Macclesfield/GB

3D-QSAR: What Can We Learn from the Obtained Correlations?
G. Klebe, Marburg/D

Design of Pharmacokinetic Properties
D. A. Smith, Sandwich/GB

Molecular Pharmacological and Modelling Approaches in the Design of Agonists and Antagonists of G-Protein-Coupled Receptors
M. A. Cascieri, Rahway/USA

Structure-Based Drug Design: Which Information Can Really Be Obtained from Structures?

H. Kogler, Frankfurt am Main/D

Design of New Peptide Mimetics of both Continous and Non-Continous Peptide, Epitopes and their Pharmacological Profiles
D. C. Horwell, Cambridge/GB

Indirect Drug Design: Fact or Fantasy? A Case Study with Squalene Cyclase Inhibitors
P. Müller, Biberach/D

Further Information

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER
Abteilung Tagungen, Postfach 90 04 40, D-60444 Frankfurt am Main, Germany

Phone +49 (69) 7917-366
Fax +49 (69) 7917-475

E-Mail tg@gdch.de
GDCh-Homepage <http://www.gdch.de>