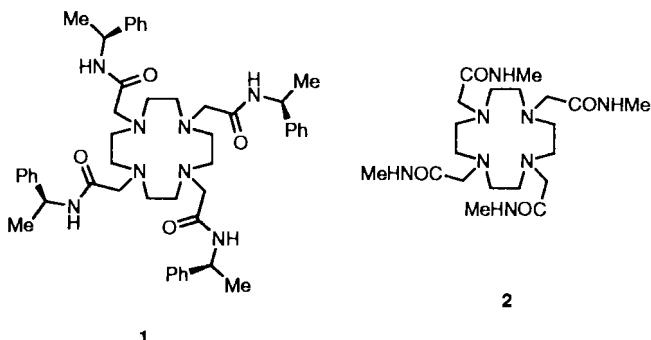


Konformationsstabilität und Lumineszenz chiraler Lanthanoid-Tetraamid-Komplexe mit N-substituiertem 1,4,7,10-Tetraazacyclo-dodecan-Liganden**

Rachel S. Dickins, Judith A. K. Howard,
Christian W. Lehmann, Janet Moloney, David Parker*
und Robert D. Peacock

Von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan abgeleitete, N-substituierte achtzählige Liganden bilden mit Metallionen, die die Koordinationszahl acht bevorzugen, wie Calcium, die Lanthanoide^[1, 2] und Blei,^[3, 4] in wäßriger Lösung kinetisch stabile, quadratisch-antiprismatische Komplexe. Enthalten die N-Substituenten Amidgruppen, bildet der neutrale Ligand dreifach positiv geladene Komplexe, die ein weiteres Wassermolekül binden können.^[1, 2] Derartige Komplexe (z.B. von La) wurden als künstliche Nucleasen betrachtet und können auch als NMR-Verschiebungsreagentien für Anionen in wäßriger Lösung dienen.

Wir berichten hier von der strukturellen Charakterisierung und den chiroptischen Eigenschaften ausgewählter Lanthanoidkomplexe des chiralen Tetraamidliganden **1** und vergleichen sie mit den Komplexen des achiralen Analogons **2**.^[5] Chirale Euro-



pium- und Terbiumkomplexe sind von besonderem Interesse, da sie als emittierende Chiralitätssonden in biologischen Medien dienen können und mit circularpolarisierter Lumineszenzspektroskopie^[6] genau zu analysieren sind. Um gezielt Wechselwirkungen zwischen anderen chiralen Molekülen oder Makromolekülen untersuchen zu können, wird ein Enantiomer des Komplexes benötigt, das bezogen auf die Zeitskala der Emissionsdauer, d.h. in der Größenordnung von Millisekunden, konformationsstabil ist. Chirale anionische Komplexe mit Propionat- oder Benzylphosphinatgruppen, die bezogen auf die NMR-Zeitskala konformationsstabil sind, wurden kürzlich beschrieben.^[7] Die Eu- und Tb-Carboxylatkomplexe liegen in Lösung als Diastereomerengemisch vor und sind nur schwach emittierend (außerdem fehlt ihnen ein geeigneter, organischer

[*] Prof. D. Parker, Prof. J. A. K. Howard, Dr. C. W. Lehmann, R. S. Dickins, J. Moloney

Department of Chemistry
University of Durham
South Road, GB-Durham, DH1 3LE (UK)
Telefax: Int. +191/3861127
E-mail: david.parker@dur.ac.uk

Dr. R. D. Peacock
Department of Chemistry, University of Glasgow

[**] Wir danken dem Medical Research Council, dem Engineering and Physical Sciences Research Council und der University of Durham für die Unterstützung dieser Arbeit. Die CD-Spektren wurden vom National Chiroptical Service des King's College, London, aufgenommen.

Chromophor). Die chiralen Phosphinatkomplexe liegen in Lösung als Diastereomerengemisch vor, wobei ein Diastereomer überwiegt, und obwohl die Diastereomere noch getrennt werden müssen, können sie über die circularpolarisierte Anregung als Chiralitätssonden untersucht werden.

Die Reaktion von (*S*)- oder (*R*)-*N*-2-Chlorethanol-2-phenylethylamin mit 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (DMF, K_2CO_3 , 60 °C) ergibt den Tetraamidliganden (*S*)-**1** oder (*R*)-**1** (Schmp. 151–152 °C, $[\alpha]_D^{20} = +241.7$ ($c = 0.12$ in Methanol) für das (*R*)-Enantiomer). Die Reaktion von **1** mit Lanthanoidtrifluormethansulfonaten ($Ln = Pr, Eu, Tb, Dy, Yb$) in CH_3CN führt zu kationischen Komplexen, die aus Acetonitril als Triflat- oder Trifluoracetat-Komplexe kristallisiert wurden. Die enantiomeren Terbiumkomplexe zeigen die gleiche spezifische Drehung, allerdings mit umgekehrtem Vorzeichen, z.B. $[Tb \cdot (R\text{-}1)]^{3+}, [\alpha]_D^{20} = +104.2$ ($c = 2.21$ in Methanol); $[Tb \cdot (S\text{-}1)]^{3+}, [\alpha]_D^{20} = -104.2$ ($c = 0.14$ in Methanol). Die CD-Spektren der enantiomeren Terbiumkomplexe verhalten sich wie Bild und Spiegelbild, liefern aber keinen Hinweis auf Exciton-Kopplung zwischen den Arylchromophoren oberhalb 200 nm. Die Strukturen^[8] der enantiomeren $[Eu \cdot 1]^{3+}$ -Komplexe (der (*S*)-Komplex als Trifluormethansulfonat, der (*R*)-Komplex als Trifluoracetat) im Kristall zeigen, daß die Chiralität der entfernten Amidstereozentren sowohl die Händigkeit der Anordnung der N-Substituenten als auch die Konformation des zwölfgliedrigen Tetraazamakrocyclus (Abb. 1) bestimmt. Der Komplex enthält ein metallgebundenes Wassermolekül, und die Eu-O-Abstände ($Eu\text{-}O = 2.435(4)$ Å) ähneln sehr denen von kürzlich beschriebenen Europium-Aqua-Komplexen mit neunfach koordiniertem Zentralatom.^[2, 9] Die mittleren Eu-O- und Eu-N-Abstände betragen 2.39 bzw. 2.67 Å; der isostrukturelle Dysprosiumkomplex von (*S*)-**1** (als Triflatsalz) hat dagegen, in Übereinstimmung mit dem kleineren Ionenradius von Dy^{3+} , etwas kürzere Bindungslängen (Mittelwerte $Dy\text{-}O = 2.34$ Å und $Dy\text{-}N = 2.64$ Å).

Die Wasserstoffatome des lanthanoidgebundenen Wassermoleküls sind an Wasserstoffbrückenbindungen zu Sauerstoffatomen der benachbarten Gegenionen beteiligt (Abb. 2). Diese stabilisierenden Wechselwirkungen innerhalb des Festkörpers können zumindest teilweise die außerordentlich langsame Wasseraustauschgeschwindigkeit des verwandten $[Gd \cdot 2]^{3+}$ -Komplexes (als Triflat- oder Trifluoracetat-Salz) innerhalb des pH-Bereiches 4–12 erklären. Die Dauer des Wasseraustauschs wurde zu 22 µs (298 K, pH 7) bestimmt.^[5] Dieser Wert ist ausreichend groß, so daß das beobachtete Ausmaß der Relaxation des Gadoliniumkomplexes gering ist ($2.7 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$; 20 MHz, 298 K).

NMR-Untersuchungen in Lösung (CD_3OD) bestätigen, daß im Falle von $[Eu \cdot 1]^{3+}$ ein einziger C_4 -symmetrischer Komplex vorliegt; im Temperaturbereich 193–320 K (400 MHz) gibt es keinen Hinweis auf eine Austauschverbreiterung. Auch mit $[Eu \cdot 2]^{3+}$ wurde über einen pH-Bereich von 1 bis 11 keine Änderung im NMR-Spektrum beobachtet, obwohl mit $[Eu \cdot 2]^{3+}$ in D_2O eine Austauschverbreiterung auftritt ($T_K \approx 295$ K, 200 MHz). Diese beruht wahrscheinlich auf Umlagerungen zwischen den quadratisch-antiprismatischen Diastereomeren, von denen eines überwiegt ($> 90\%$) und dessen invertierte Form,^[12] nur in geringer Konzentration vorliegt. Diese Umlagerung ähnelt der von $[Eu \cdot \text{dota}]^-$ (dota = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecataacetat) und beinhaltet eine konzertierte Rotation des N-Substituenten um den starren, quadratischen Macrocyclus.^[13] In wäßriger Lösung zeigt der $[Tb \cdot 1]^{3+}$ -Komplex eine starke Lumineszenz ($\tau_{H_2O} = 1.74$ ms, $\tau_{D_2O} = 3.45$ ms ($\lambda_{\text{Anreg.}} = 254$ nm); $q = 1.19$, $\varphi = 0.25$). Die auf Tb basierende Emission kann entweder nach direkter Laseranregung bei 380 nm oder über eine Anregung mit dem nächsten Arylchromophor als Sensibilisator detektiert werden ($\lambda_{\text{Anreg.}} = 254$ nm). Der entsprechende $[Tb \cdot 2]^{3+}$ -

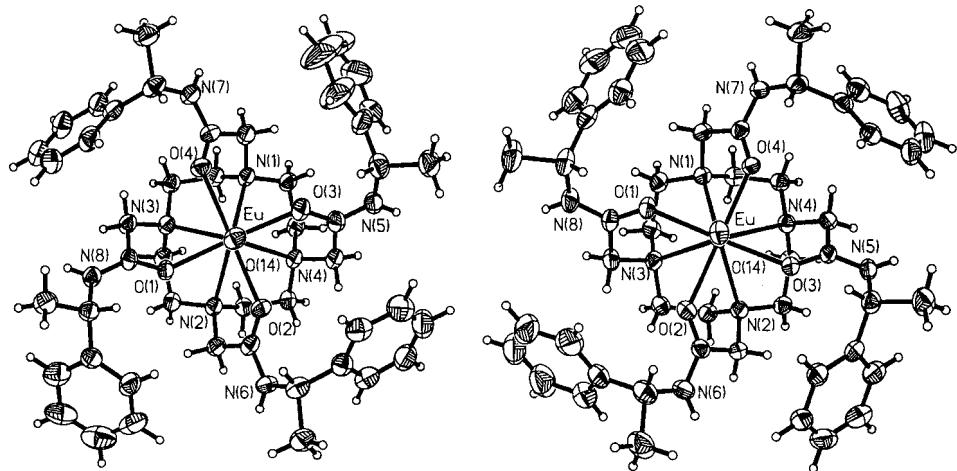


Abb. 1. Strukturen der enantiomeren Komplexe $[\text{Eu} \cdot (\text{S})\text{-1}]^{3+}$ (links) und $[\text{Eu} \cdot (\text{R})\text{-1}]^{3+}$ (rechts); Blick entlang der C_4 -Achse.

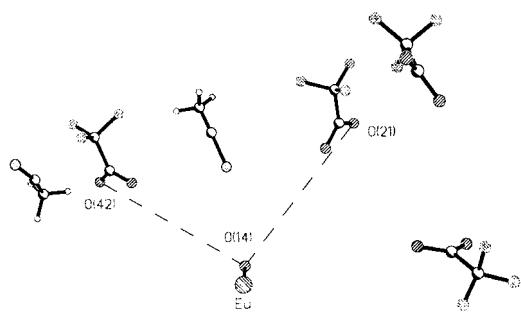


Abb. 2. Anordnung des gebundenen Wassermoleküls und der Trifluoracetat- und Acetonitrilmoleküle in Kristallen von $[\text{Eu} \cdot (\text{R})\text{-1}](\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$; die gestrichelten Linien deuten die Wasserstoffbrückenbindungen an. (O ··· O-Abstände betragen 2.831(5) und 2.832(5) Å).

Komplex verhält sich sehr ähnlich ($\tau_{\text{H}_2\text{O}} = 1.67$ ms, $\tau_{\text{p}_2\text{O}} = 3.29$ ms ($\lambda_{\text{Anreg.}} = 254$ nm); $q = 1.24$). Die direkte Laseranregung des Terbiumions in $[\text{Tb} \cdot \text{1}]^{3+}$ mit linear polarisiertem Licht führt zur Emission von circular polarisiertem Licht. Das Emissionspektrum (Abb. 3) zeigt hohe Emissions-Dissymmetriefaktoren g_{em} ($g_{\text{em}} = \Delta I / 0.5 I_{\text{tot}}$) für die erlaubten, mit einer Änderung des magnetischen Dipolmoments verbundenen Übergänge bei 545 nm ($\Delta J = -1$, $g_{\text{em}} = -0.25$) und 620 nm ($\Delta J = +1$, $g_{\text{em}} = +0.29$).

Unter Berücksichtigung der Triplett-Energien der chiralen, organischen Chromophore und der Natur der gebundenen

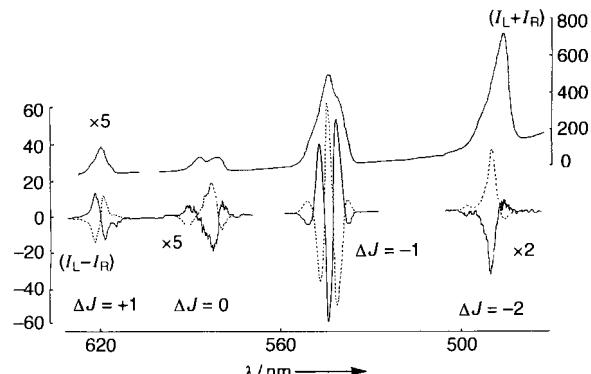


Abb. 3. Lumineszenz- ($I_L + I_R$) und circularpolarisiertes Lumineszenzspektrum ($I_L - I_R$) von $[\text{Tb} \cdot (\text{S})\text{-1}]^{3+}$ (durchgezogene Linie) und $[\text{Tb} \cdot (\text{R})\text{-1}]^{3+}$ (gestrichelte Linie) [293 K, MeCN, 2×10^{-3} mol dm⁻³].

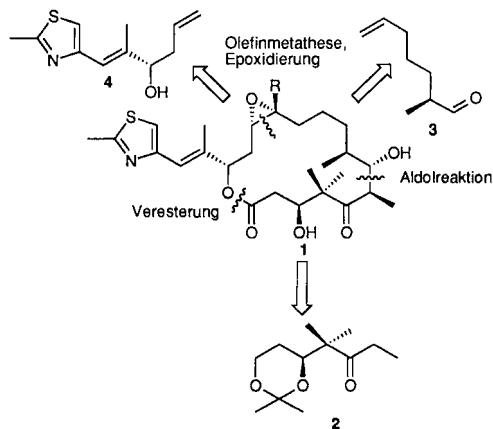
Lanthanoide (z.B. Tb oder Eu)^[12] ist es möglich, die Substituenten um das stereogene Zentrum am Kohlenstoff systematisch zu variieren (z.B. Ph gegen Naphthyl Np oder MeO-Ph; Me gegen CO₂R). Auf diese Weise können mit Circulardichroismus(CD)-Untersuchungen und circular polarisierte Lumineszenz(CPL)-Spektroskopie gezielte Untersuchungen sowohl des intra- als auch intermolekularen Energietransfers durchgeführt werden, die auf den hier vorgestellten, gut charakterisierten Modell-Lanthanoidkomplexen von **1** aufbauen.

Eingegangen am 22. August, veränderte Fassung am 28. Oktober 1996 [Z 9483]

Stichworte: Chiralität · Circulardichroismus · Lanthanoide · Lumineszenz

- [1] R. Kataky, K. E. Matthes, P. E. Nicholson, D. Parker, H.-J. Buschmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1425; R. S. Dickins, D. Parker, A. S. de Sousa, J. A. G. Williams, *Chem. Commun.* **1996**, 697.
- [2] S. Amin, D. A. Voss, Jr., W. De W. Horrocks, Jr., C. H. Lake, M. R. Churchill, J. R. Morrow, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 3294; D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1305; *ibid.* **1996**, 1581.
- [3] H. Maumela, R. D. Hancock, L. Carlton, J. H. Reibenspies, K. P. Wainwright, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6698.
- [4] A. Beeby, D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1565.
- [5] S. Aime, A. Barge, M. Botta, D. Parker, A. S. de Sousa, *J. Am. Chem. Soc.*, eingereicht.
- [6] J. P. Riehl, F. S. Richardson, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 1; D. H. Metcalf, J. P. Bolender, M. S. Driver, F. S. Richardson, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 553; K. Murata, M. Herren, K. Eguchi, M. Morita, *J. Alloys. Compds.* **1996**, 233, 44.
- [7] H. G. Brittain, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4459; S. Aime, A. S. Batsanov, M. Botta, J. A. K. Howard, D. Parker, P. K. Senanayake, J. A. G. Williams, *ibid.* **1994**, 33, 4696.
- 8) Kristallstrukturanalyse von **1**: C₅₂H₇₂EuF₆N₁₁O₁₄S₃, $M_r = 1557.42$ g mol⁻¹, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 15.7764(2)$, $b = 20.4123(2)$, $c = 21.7840(2)$ Å, $V = 7015.2(1)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.475$ g cm⁻³, $F(000) = 3192$, $\mu = 10.74$ cm⁻¹, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.3 \times 0.4$ mm³, Mo_{Kα}-Strahlung (0.71073 Å), Messung bei 150(2) K, Verfeinerung von 14716 symmetrieeinabhängigen Reflexen bis $R = 0.051$ (F) und $wR2 = 0.1477$ (F^2), GOF = 0.915, minimale/maximale Restelektronendichte: $-1.674/+0.918$ e Å⁻³. Der Flack-Parameter von $x = -0.02(1)$ bestätigt das Strukturmodell. – Kristallstrukturanalyse von **2**: C₆₀H₇₂EuF₁₂N₁₀O₁₃, $M_r = 1522.24$ g mol⁻¹, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_22_1$, $a = 14.9659(1)$, $b = 18.4204(1)$, $c = 24.9210(1)$ Å, $V = 6870.2(1)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.472$ g cm⁻³, $F(000) = 3112$, $\mu = 10.11$ cm⁻¹, Kristallabmessungen $0.3 \times 0.3 \times 0.4$ mm³, Mo_{Kα}-Strahlung (0.71073 Å), Messung bei 150(2) K, Verfeinerung von 11760 symmetrieeinabhängigen Reflexen bis $R = 0.030$ (F) und $wR2 = 0.090$ (F^2), GOF = 0.95, minimale/maximale Restelektronendichte: $-0.629/+0.891$ e Å⁻³. Der Flack-Parameter von $x = -0.009(8)$ bestätigt das Strukturmodell. – Kristallstrukturanalyse von **3**: C₅₂H₇₂DyF₉N₁₁O₁₄S₃, $M_r = 1570.98$ g mol⁻¹, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_22_1$, $a = 15.7679(4)$, $b = 20.3113(4)$, $c = 21.7304(4)$ Å, $V = 6960.2(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.499$ g cm⁻³, $F(000) = 3216$, $\mu = 12.55$ cm⁻¹, Kristallabmessungen $0.2 \times 0.3 \times 0.3$ mm³, Mo_{Kα}-Strahlung (0.71073 Å), Messung bei 150(2) K, Verfeinerung von 12017 symmetrieeinabhängigen Reflexen bis auf $R = 0.042$ (F) und $wR2 = 0.1174$ (F^2), GOF = 1.097, minimale/maximale Restelektronendichte: $-1.088/+0.993$ e Å⁻³. Der Flack-Parameter von $x = -0.021(9)$ bestätigt das Strukturmodell. Die Datensammlungen erfolgten für alle drei Komplexe mit einem Siemens-SMART-Diffraktometer mit CCD-Flächendetektor (512 × 512 Pixel); Strukturlösungen mit Patterson-Methoden (SHELXS86) [10], Kleinste-Quadrat-Verfeinerungen aller unabhängigen Reflexe gegen F^2 (SHELXL93) [11]. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, die Wasserstoffatome auf idealisierten Lagen einbezogen (Reitermodell). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-152“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können

- freiwillig bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336 033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
- [9] R. D. Rogers, A. N. Rollins, M. M. Benning, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3826; R. D. Rogers, A. N. Rollins, R. D. Etzenhouser, J. S. Murdoch, E. Reyes, *ibid.* **1993**, *32*, 3451; H.-D. Zeng, K.-Z. Pan, *J. Struct. Chem.* **1992**, *11*, 388; K. A. O. Chin, J. R. Morrow, C. H. Lake, M. R. Churchill, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 656.
- [10] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [11] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Göttingen, 1993.
- [12] S. Aime, M. Botta, D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 2259; D. Parker, J. A. G. Williams, *ibid.* **1996**, 3613.
- [13] S. Aime, M. Botta, G. Ermondi, *Inorg. Chem.* **1992**, *32*, 4296.



Schema 1. Retrosynthetische Analyse.

Totalsynthese von (-)-Epothilon A**

Dieter Schinzer,* Anja Limberg, Armin Bauer,
Oliver M. Böhm und Martin Cordes

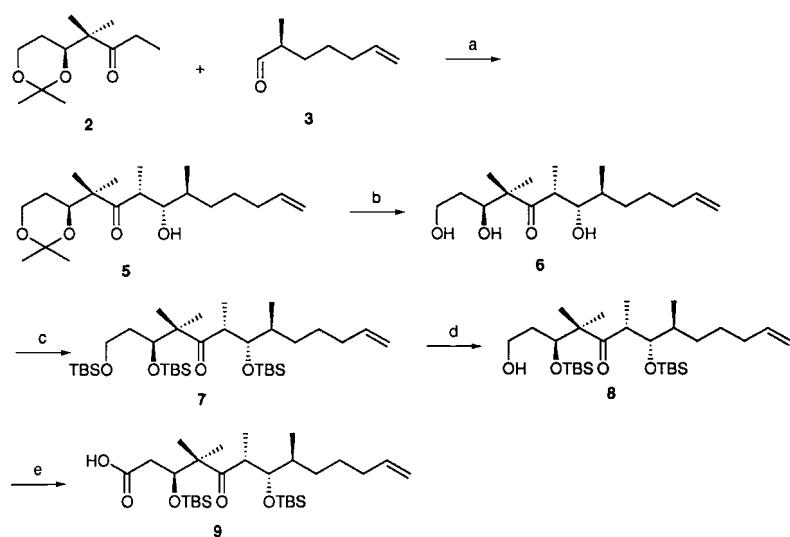
Epothilone bilden eine neue Klasse Microtubuli-stabilisierender Naturstoffe mit ähnlicher Wirkung wie Taxol. Besonders ihre cytotoxische Wirkung auf Arzneimittel-resistente Tumorzelllinien ist von zentraler Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie.^[1–3] Epothilone (Epothilon A 1; R = H, Epothilon B; R = Me) wurden kürzlich von Höfle et al. aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich.^[1] Wegen ihrer sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Nachdem diverse Strategien zur Synthese der Epothilone^[4–8] beschrieben wurden, gelang Danishefsky et al. und Nicolaou et al. kürzlich die Totalsynthese von 1.^{[9, 10] [***]} Wir berichten hier über die Totalsynthese von (-)-Epothilon A 1, die auf der von uns bereits publizierten Strategie^[5] beruht (Schema 1).

Epothilon A 1 ist bei konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich.^[5] Gemäß der Retrosynthese in Schema 1 werden 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit 4 liefert den fast vollständig funktionalisierten Baustein 17, der in einer Ringschlußmetathese zu Desoxyepothilon A 19 cyclisiert. Eine abschließende Epoxidierung ergibt 1.

Der Schlüsselschritt unserer Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion von 2 mit 3, das aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure über die in Lit.^[5] beschriebene asymmetrische Synthese zugänglich ist. Bei kinetischer Kontrolle erhält man

in Gegenwart von LDA ausschließlich die gewünschte Verbindung 5 mit den vier korrekt plazierten Asymmetriezentren in 70% Ausbeute. Da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden, liegt doppelte Stereodifferenzierung vor, und es kommt nicht zum Cram-selektiven Angriff am Aldehyd 3.^[11]

Die Spaltung des Acetonids 5 zum Triol 6 gelingt glatt mit PPTS. Eine anschließende Trisilylierung mit TBSOTf und Lutidin



Schema 2. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, -78°C , 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äquiv. *t*BuMe₂SiOTf (Tf = Trifluormethansulfonat), 6 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78°C , 96%; d) 0.2 Äquiv. Camphersulfonsäure (CSA), MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äquiv. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

[*] Prof. Dr. D. Schinzer,^[+] Dipl.-Chem. A. Limberg, Dipl.-Chem. A. Bauer, Dipl.-Chem. O. M. Böhm, Dr. M. Cordes
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-38106-Braunschweig
Telefax: Int. + 391/391-5386
E-mail: Dieter.Schinzer@tu-bs.de

[+] Neue Anschrift:
Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität
Universitätsplatz 2, D-39106 Magdeburg
Telefax: Int. + 391/67-12223
E-mail: Dieter.Schinzer@uni-magdeburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Schering AG (Berlin) danken wir für umfangreiche finanzielle Unterstützung sowie für Chemikalienspenden. Wir danken Prof. Dr. L. Ernst für NMR-Untersuchungen.

[***] Anmerkung der Redaktion: Siehe auch den Beitrag von Nicolaou et al. in diesem Heft (S. 539 ff.).

als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 durchzuführen, wird die primäre Silylgruppe selektiv mit CSA abgespalten. Durch abschließende PDC-Oxidation des Alkohols 8 wird 9 erhalten, das die C1-C12-Untereinheit von 1 bildet. Die von uns beschriebene Synthese^[5] des Thiazolbausteins 4 wurde deutlich verbessert.

Der über eine kinetische Racematspaltung (Sharpless Resolution) zugängliche (*S*)-Alkohol 10^[5] wurde mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon 12 ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Olefin 13 umgesetzt (Schema 3). Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert 14. Diese Reaktion läuft nur in Gegenwart einiger Glassplitter ab; offensichtlich wird die Reaktion durch H₂SiF₆ katalysiert. Dess-Martin-Oxidation und anschlie-