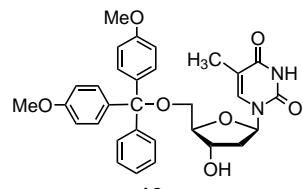


15

Lipase  
RB 001-05 | 50 mM MES-Puffer/CH<sub>3</sub>OH  
(80/20), 0.2M NaHSO<sub>3</sub>,  
pH 6.5, 30 °C



16

68%

Schema 4. Ablösung von DMTr-geschütztem Thymidin vom polymeren Träger durch enzyminitiierte Fragmentierung der Ankergruppe.

milden Bedingungen (pH 6–7, Raumtemperatur) und mit vollständiger Selektivität ermöglicht. Diese Befunde sind nicht nur für die kombinatorische Chemie von Bedeutung, sie legen darüber hinaus nahe, daß Enzyme auch generell wertvolle Reagentien für Umsetzungen an festen Phasen sein können.<sup>[12]</sup>

Eingegangen am 12. November 1997 [Z11151]

**Stichwörter:** Enzymkatalyse • Festphasensynthesen • Kombinatorische Chemie • Lipasen • Spaltungsreaktionen

- [1] Übersichten: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *ibid.* **1996**, *108*, 19 bzw. **1996**, *35*, 17; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555.
- [2] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] Nur in wenigen Fällen wurde über die Ablösung von Peptiden und Kohlenhydraten von festen Trägern durch eine Protease bzw. eine Phosphatase berichtet: a) D. T. Elmore, D. J. S. Guthrie, A. D. Wallace, S. R. E. Bates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1033; b) M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135; c) K. Yamada, I. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9493.
- [4] Übersichten: a) T. Kappes, H. Waldmann, *Liebigs Ann.* **1997**, 803; b) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.
- [5] Anwendungen dieses Konzepts in der Schutzgruppenchemie: a) H. Waldmann, E. Nägele, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2259; b) H. Waldmann, M. Schelhaas, E. Nägele, J. Kuhlmann, A. Wittinghofer, H. Schroeder, J. R. Silvius, *ibid.* **1997**, *109*, 2334 bzw. **1997**, *36*, 2238; c) T. Pohl, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6702.
- [6] W. Rapp in *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, S. 425.

[7] Charakteristische IR-Daten (FT-IR) von **8**:  $\tilde{\nu}$  = 1776 (C=O, Ester), 1724 (C=O, Urethan), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O, Amid). Zur Bestimmung der Belegungsdichte wurde Leucin-*tert*-butylester aus **8** durch Behandeln mit Methanol/0.1N NaOH (1/1) abgespalten. Pro Gramm Harz wurden dabei 0.154 mmol des abgelösten Esters isoliert. Bezogen auf die ursprüngliche Beladung des Harzes von 0.29 mmol g<sup>-1</sup> entspricht dies einer Gesamtausbeute über drei Stufen von 54%. Die Beladung des Harzes **12** mit den Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen wurde analog bestimmt.

[8] Pictet-Spengler-Reaktionen an polymeren Trägern: a) K. Kaljuste, A. Undén, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9211; b) R. Mohan, Y.-L. Chou, M. M. Morrissey, *ibid.* **1996**, *37*, 3963; c) S. Hutchins, K. Chapman, *ibid.* **1996**, *37*, 4865; c) L. Yang, L. Guo, *ibid.* **1996**, *37*, 5041; d) J. P. Mayer, D. Bankaitis-Davis, J. Zhang, G. Beaton, K. Bjergarde, C. M. Andersen, B. A. Goodman, C. J. Herrera, *ibid.* **1996**, *37*, 5633.

[9] **14a** (R = Ph): 75% Ausbeute; <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 25 °C, TMS):  $\delta$  = 7.28–7.49 (m, 6 H, H-7, H-14–18), 7.12 (dd, 1 H, H-10,  $J$  = 6.8,  $J'$  = 1.4 Hz), 6.96 (td, 1 H, H-9,  $J$  = 6.9,  $J'$  = 1.3 Hz), 6.90 (td, 1 H, H-8,  $J$  = 6.9,  $J'$  = 1.4 Hz), 5.99 (br. s, 1 H, H-1 (*trans*)), 5.84 (br. s, 1 H, H-1 (*cis*)), 4.12–4.26 (m, 1 H, H-3), 3.35–3.51 (br. m, 2 H, H-4).

[10] G. Le Corre, E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3105.

[11] Wenn eine Aminogruppe intramolekular als Nucleophil fungieren kann, erfolgt die Fragmentierung (in diesem Fall unter Cyclisierung) bereits ab pH 8. Dieses Prinzip kann auch für die Entwicklung einer mit klassisch-chemischen Methoden spaltbaren Ankergruppe herangezogen werden: B. Atrash, M. Bradley, *Chem. Commun.* **1997**, 1397.

[12] Für biokatalysierte Umsetzungen an festen Phasen siehe Lit.<sup>[3]</sup> sowie: a) R. L. Halcomb, H. Huang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11315; b) S. Köpper, *Carbohydr. Res.* **1994**, *265*, 161; c) M. Meldal, F.-I. Auzanneau, O. Hindsgaul, M. M. Palcic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1849; d) H. Waldmann, A. Reidel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 647.

## Totalsynthese von Spirotryprostatin A\*\*

Scott D. Edmondson und Samuel J. Danishefsky\*

Immer mehr formal aus L-Tryptophan abgeleitete Alkalioide, die einen Pyrrolring in Verbindung mit einem Diketopiperazinsystem enthalten, wirken als Modulatoren des Zellzyklus.<sup>[1]</sup> Unsere Gruppe beschäftigt sich besonders mit Mitgliedern dieser Klasse, die zusätzlich noch einen 3-Methylbut-2-enyl- oder einen 2-Methylprop-1-enyl-Rest enthalten. Als Auftakt zu multidisziplinären Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) und Wirkmechanismen widmen wir uns der Totalsynthese dieser Verbindungen. Bisher beschrieben wir die Totalsynthesen von Amauramin, den Ardeeminen, Gypsetin und Tryprostatin B.<sup>[2]</sup>

[\*] Prof. S. J. Danishefsky,<sup>[+]</sup> Dr. S. D. Edmondson  
Department of Chemistry, Columbia University  
Havemeyer Hall, New York, NY 10021 (USA)  
Fax: (+1) 212-772-8691

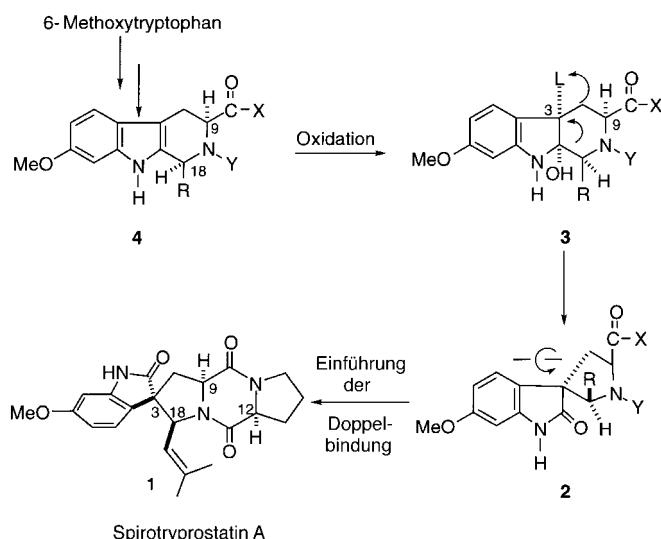
[+] Weitere Adresse:  
Laboratory for Bioorganic Chemistry  
The Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
1275 York Ave., Box 106, New York, NY 10021 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert (HL25848). S.D.E. dankt den NIH für ein Postdoktorandenstipendium (GM18335-02). Weiter danken wir Vinka Parmakovitch und Barbara Sporer von der Columbia University für die Aufnahme der Massenspektren sowie Dr. Osada (RIKEN) für die Überlassung von Spektren des Naturstoffs.

In diesem Zusammenhang wurden wir auch auf eine 1996 bekannt gewordene Familie von Spiroindolinonen aufmerksam, die durch Spirotryprostatin A **1** repräsentiert wird (siehe Schema 1).<sup>[3]</sup> Diese Verbindung, wie auch ihr Dehydroderivat Spirotryprostatin B,<sup>[4]</sup> wird aus Fermentationslösungen von *Aspergillus fumigatus* isoliert und inhibiert im Zellzyklus die Übergänge von der G2- und M-Phase in die jeweils nächsten Phasen mit IC<sub>50</sub>-Werten im mikromolekularen Bereich. Wir begannen unsere Untersuchungen über diese faszinierende Teilgruppe mit der Totalsynthese von **1**, die wir hier vorstellen.

Die gesamte Spirotryprostatin-Familie enthält als Seitenkette die 2-Methylprop-1-enyl-Gruppe, im Gegensatz zu Tryprostatin B, in dem eine 3-Methylbut-2-enyl-Gruppe vorliegt. Für die Synthese wichtig sind auch die richtige Spiroverknüpfung zwischen dem Pyrrol- und Indolinonteil sowie die relative Stereochemie zwischen C3, dem Spirozentrum, und der Seitenkette an C18, und zwar in Bezug auf die von L-Tryptophan und L-Prolin abgeleitete Konfiguration der Kohlenstoffzentren 9 bzw. 12.

Unsere Synthesestrategie war, zunächst ein  $\beta$ -Carbolin vom Typ **4** zu synthetisieren (Schema 1). Wir ließen dabei offen, wann der Diketopiperazinring gebildet werden sollte. Zu

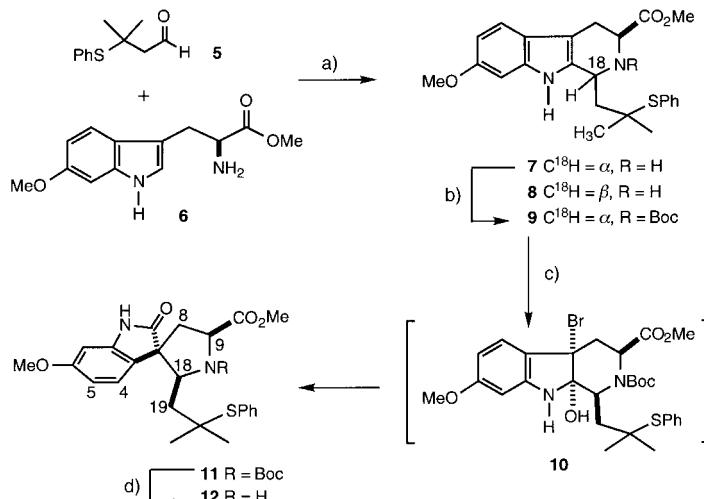


Schema 1. Plan der Synthese von Spirotryprostatin A **1**. X, Y = Diketopiperazin-Rest oder Gruppen, aus denen er erzeugt werden kann; L = Abgangsgruppe; R = Rest aus dem die 2-Methylprop-1-enyl-Gruppe erzeugt werden kann.

einem geeigneten Zeitpunkt sollte dann die Methode zur Oxidation des Indolsystems ermittelt werden ( $\rightarrow$  **3**). Da im weiteren Verlauf eine oxidative Umlagerung nötig war, erschien es sinnvoller, daß die Strukturen **4**, **3** und **2** in der Seitenkette statt der Doppelbindung nur eine funktionelle Gruppe enthalten, aus der später die Doppelbindung erzeugt werden kann. Der Aufbau der absoluten und relativen Stereochemie schien ebenfalls auf dem in Schema 1 dargestellten Weg möglich. So wird die Stereochemie der Diketopiperazinstruktur durch die L-Konfigurationen der von Prolin und Tryptophan abgeleiteten Synthesebausteine festgelegt. Die Stereochemie an C18 ergibt sich dann aus der Beziehung

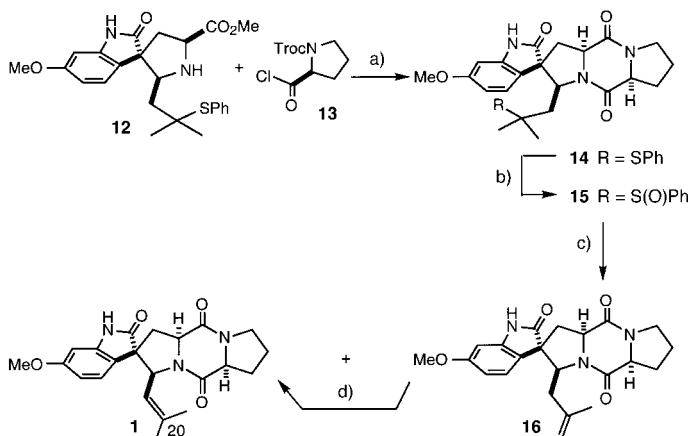
zu den stereochemisch festgelegten Zentren C9 und C12. Die relative Stereochemie zwischen C18 und C3 folgt aus der Stereochemie der Oxidation der Indol-Doppelbindung, unter der Annahme daß die Konfiguration an C3 im Umlagerungsschritt invertiert wird.

Unsere Synthese begann mit einer Pictet-Spengler-Reaktion des Aldehyds **5** mit dem 6-Methoxytryptophanderivat **6** (Schema 2).<sup>[5]</sup> Wie erwartet, bildete sich unter kinetischer



Schema 2. Synthese des Spirogerüsts. a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , Molekularsieb ( $4\text{\AA}$ ),  $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 88%; b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\Delta$ , 84%;<sup>[11]</sup> c)  $\text{NBS}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HOAc}$ , 46%;<sup>[11]</sup> d)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93%. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Kontrolle bevorzugt das erwünschte *cis*-Produkt **7**, wenn auch nur im Verhältnis 2:1.<sup>[6]</sup> Im Lichte der ausgedehnten Untersuchungen von Cook und Mitarbeitern war es wenig überraschend, daß unter drastischeren, der Gleichgewichtseinstellung förderlichen Bedingungen ( $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\Delta$ , 24 h) das offenbar thermodynamisch günstigere Produkt **8** überwog.<sup>[7]</sup> Danach wurde der Aminstickstoff im Sechsring von **7** als *tert*-Butylcarbamat geschützt ( $\rightarrow$  **9**). Die Umsetzung von **9** mit *N*-Bromsuccinimid in einem  $\text{THF}$ /Essigsäure/Wasser-Gemisch lieferte ein Oxindol, das vorläufig als **11** formuliert wurde. Wir vermuten, daß das Oxindol durch Umlagerung eines Bromhydrinderivats entsteht, dem wir die Struktur **10** zuschreiben.<sup>[8]</sup> Die Stereochemie der beteiligten Verbindungen konnte erst durch eine detaillierte NMR-Analyse der Verbindung **12** bestätigt werden.<sup>[9, 10]</sup> Diese wurde aus **11** durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure hergestellt. Als nächstes mußte die Diketopiperazineinheit aufgebaut werden. Hierzu synthetisierten wir das N-geschützte Prolin-Säurechlorid **13** (Schema 3).<sup>[12]</sup> Die Kupplung von **12** und **13** gelang mit Triethylamin in Methylenchlorid. Bei der Zink-vermittelten Abspaltung der 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl(Troc)-Gruppe wurde auch der Diketopiperazinring gebildet, und wir erhielten direkt die Verbindung **14** in 68% Ausbeute.<sup>[13]</sup> Durch sorgfältige Wahl der Bedingungen gelang es, die Thiophenylgruppe am tertiären Kohlenstoff der Seitenkette über diese Serie recht unterschiedlicher Stufen zu erhalten. In den nächsten Schritten sollte durch diese Gruppe eine Doppelbindung eingeführt werden, was sicherlich etwas riskant war, da die Eliminierung zu zwei Olefinen

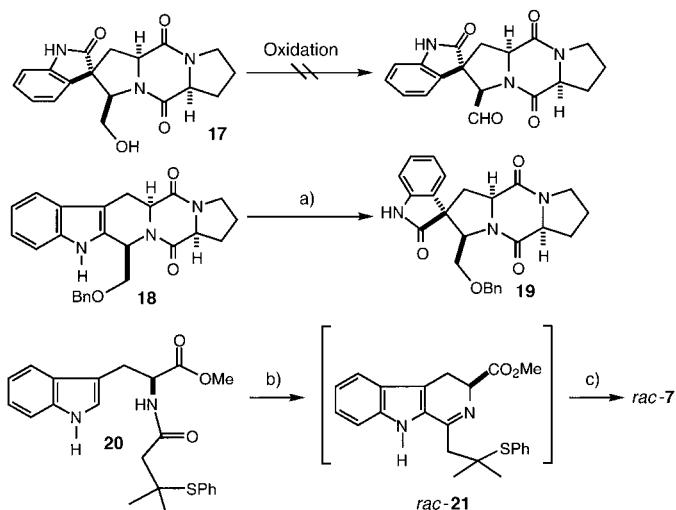


Schema 3. Synthese von Spirotryprostatin A **1**. a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  $\text{Zn}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{MeOH}$ , 68%; b)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ; c)  $\text{PhCH}_3$ ,  $\Delta$ ; 80% über zwei Stufen; d)  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ , 41%. Troc = 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl.

( $\Delta^{19}$  oder  $\Delta^{20}$ ) führen kann. Ebenso ist eine Isomerisierung der Doppelbindung zu einer  $\Delta^{18}$ -Enamidstruktur denkbar. Die in siedendem Toluol durchgeführte Pyrolyse des Sulfoxids **15**, das aus **14** durch Oxidation mit Natriumperiodat erhalten wurde, lieferte in 80% Ausbeute eine trennbare 2.6:1 Mischung von Spirotryprostatin A **1** und der Verbindung **16**. Bemerkenswerterweise erhielten wir **1** durch Isomerisierung vom **16** mit Rhodiumtrichlorid in 40% Ausbeute, ohne daß eine weitere Isomerisierung zum Enamid störte.

Die  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des synthetisierten Spirotryprostatin A stimmten mit denen des Naturstoffs überein. Unabhängig davon bestätigte das hochaufgelöste Massenspektrum des synthetischen Produkts seine Summenformel. Wir stellen jedoch fest, daß der Drehwert von synthetischem **1** ( $[\alpha]_{20}^D = -116.2^\circ$ ) deutlich von dem von Osada<sup>[3]</sup> angegebenen ( $[\alpha]_{26}^D = -34.0^\circ$ ) abweicht. Da im Prinzip jedes einzelne chirale Zentrum von **1** epimerisieren kann, ist es denkbar, daß natürlich vorkommendes **1** während seiner Isolierung weitgehend racemisierte. Andererseits könnte sich diese Diskrepanz auch daraus ergeben, daß nur kleine, inhomogene Proben von **1** aus natürlichen Quellen isoliert wurden.

Wir wollen hier noch einige alternative Wege hervorheben, die wir zurückstellen mußten, die aber für zukünftige Untersuchungen interessant sein könnten. So synthetisierten wir, analog zur beschriebenen Reaktionssequenz, die Verbindung **17** (Schema 4). Alle Versuche, daraus den entsprechenden Aldehyd (der für die Einführung der 2-Methylprop-1-enyl-Gruppe geeignet erschien) zu erhalten, waren jedoch erfolglos. Erwähnenswert ist auch, daß die Stereochemie der Oxidation des Indolsystems von der Anwesenheit des Diketopiperazinrings abhängt. So führte die oxidative Umlagerung der Verbindung **18**, die diese Struktureinheit enthält, zu **19**, einem C3-Epimer der erwünschten Verbindungsreihe. Schließlich versuchten wir noch, die Stereochemie bei der Synthese der Ausgangsverbindungen für die Umlagerung (**7** und **9**) besser zu kontrollieren, aus denen später die in **1** benötigte *cis*-Beziehung von C9 und C18 erzeugt wird. Dafür stellten wir die Verbindung **20** aus Tryptophanmethylester her. Die Bischler-Napieralski-Cyclisierung von **20**



Schema 4. Weitere Untersuchungen. a)  $\text{NBS}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HOAc}$ ; b)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\Delta$ ; c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{NBS} = N$ -Bromsuccinimid;  $\text{Bn} = \text{Benzyl}$ .

ergab **21**, das mit Natriumborhydrid glatt zu **7** reduziert wurde. Leider entstand **7** dabei als Racemat.<sup>[14]</sup> Somit wird zwar die Voraussetzung für die *cis*-Stellung von C9 und C18 im Endprodukt stereospezifisch erfüllt, die Lösung muß aber mit einem unakzeptablen Verlust der Enantiokontrolle erkauft werden.

Wir hoffen, die Synthese von **1** weiter verbessern zu können, indem wir diese oder ähnliche Verfeinerungen berücksichtigen. Trotzdem liefert die hier präsentierte Totalsynthese Spirotryprostatin A bereits in 12% Gesamtausbeute. Nachdem das Problem der Zugänglichkeit dieses Wirkstoffes nun gelöst ist, können Untersuchungen zu seiner Chemie und Biologie begonnen werden.

Eingegangen am 11. November 1997 [Z11145]

**Stichwörter:** Diketopiperazine • 2-Oxindole • Spirotryprostatin A • Spiroverbindungen • Totalsynthesen

- [1] a) C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, H. Osada *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 527; b) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada *Tetrahedron* **1997**, *53*, 59.
- [2] a) S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11143; b) J. Schkeryantz, J. Woo, S. J. Danishefsky *ibid.* **1995**, *117*, 7025; c) K. M. Depew, S. J. Danishefsky, N. Rosen, L. Sepp-Lorenzino *ibid.* **1996**, *118*, 12463.
- [3] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651.
- [4] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832.
- [5] a) M. Taniguchi, T. Hino *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1487; b) M. Taniguchi, T. Anjiki, M. Nakagawa, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2544; c) K. Ire, A. Ishida, T. Nakamura, T. Ohishi *ibid.* **1984**, *32*, 2126.
- [6] a) D. M. Harrison, R. B. Sharma *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 521; b) S. Kodato, M. Nakagawa, M. Hongu, T. Kawate, T. Hino *Tetrahedron* **1988**, *44*, 359.
- [7] Zum Einsatz der Pictet-Spengler-Reaktion für die Synthese von *cis*- und *trans*-Tetrahydrocarbolinen siehe: a) E. D. Cox, L. K. Hamaker, J. Li, P. Yu, K. M. Czerwinski, L. Deng, D. W. Bennett, J. M. Cook, W. H. Watson, M. Krawiec *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 44; b) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.
- [8] a) C. Pellegrini, C. Strassler, M. Weber, H.-J. Borschberg *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1979; b) C. Pellegrini, M. Weber, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 151.
- [9] In den Spektren von **12** beobachtete, relevante NOE-Effekte: Bestrahltes Proton (Protonen mit verstärkten Signalen): H4 (H8 $\beta$ , H19),

- H8 $\alpha$  (H8 $\beta$ , H9, H18), H8 $\beta$  (H4, H8 $\alpha$ , H19), H9 (H8 $\alpha$ , H8 $\beta$ , H18), H18 (H8 $\alpha$ , H9), H19 (H4, H5, H18).
- [10] **12**:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.54 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 6.54 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J$  = 10.6, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 13.7, 10.6 Hz, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.11 (dd,  $J$  = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 1.27 – 1.09 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 180.8, 174.4, 159.9, 141.2, 137.6 (2C), 131.7, 128.7, 128.3 (2C), 125.1, 124.2, 107.4, 97.2, 66.2, 59.1, 58.6, 55.5, 52.3, 48.0, 43.3, 41.3, 29.2, 29.1.
- [11] Die Ausbeute basiert auf wiedergewonnenem Ausgangsmaterial. Die tatsächlichen Ausbeuten betragen 57% für **9** und 31% für **11**.
- [12] S. A. Boyd, W. J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1790.
- [13] **14**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.02 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 6.53 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J$  = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 6.7, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.49 (dd,  $J$  = 13.4, 11.1 Hz, 1H), 2.36 – 1.92 (m, 8H), 1.31 (s, 3H), 0.45 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 181.7, 167.5, 166.8, 160.4, 142.4, 138.1 (2C), 131.7, 128.7, 128.5 (2C), 126.5, 119.2, 106.6, 97.6, 61.3, 58.7, 58.0, 55.4, 55.1, 48.3, 45.0, 42.8, 34.5, 27.9, 27.7, 26.5, 23.6.
- [14] Zur Racemisierung von Phenylalanin-Derivaten unter diesen Bedingungen siehe: R. D. Larsen, R. A. Reamer, E. G. Corely, P. Davis, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, I. Shinkai *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6034.

## Bestimmung der fehlgeordneten Struktur von $\text{Gd}_2\text{Ba}_2\text{CaCu}_2\text{Ti}_3\text{O}_{14}$ mit EXAFS-Spektren mehrerer Elemente und Pulverdiffraktogrammen\*\*

Mark T. Weller,\* Maria J. Pack und Norman Binsted

Die Strukturen von Feststoffen sind durch Nah- und Fernordnung definiert, die beide zur Charakterisierung der Materialien bestimmt werden müssen. Es gibt Systeme, in denen keine perfekte kristalline Ordnung vorliegt und lokale Strukturmerkmale von Bedeutung sind. Dazu zählen supraleitende Oxide, Legierungen, Zeolithe, in denen molekulare Spezies eingeschlossen sind, Ferroelektrika, Materialien, die große magnetische Widerstände aufweisen, sowie Intercalationsverbindungen. Die Strukturen solcher Materialien werden häufig durch separates Auswerten von Daten bestimmt, die mit unterschiedlichen Methoden erhalten wurden, wobei bisweilen widersprüchliche Befunde erhalten werden. Auch werden gelegentlich gemittelte Strukturen nur durch Verwenden von Beugungsdaten erhalten.

Die Struktur des komplexen Oxids  $\text{Gd}_2\text{Ba}_2\text{CaCu}_2\text{Ti}_3\text{O}_{14}$  wurde durch eine Kombination von EXAFS-Daten (EXAFS = extended x-ray absorption fine structure) aller fünf Metalle und dem Pulverröntgendiagramm bestimmt und mit einem einzigen Koordinatensatz, der in Einklang mit allen experimentellen Daten ist, verfeinert. Diese kombinierte Analyse, die wir hier vorstellen, ist eine sehr nützliche

Methode zur Charakterisierung von Feststoffen, deren lokale Strukturmerkmale mit Pulvermethoden nicht oder nur gemischt bestimmt werden können. Über Analysen von Mehr-element-EXAFS-Datensätzen verschiedener Materialien ist bereits berichtet worden.<sup>[1–3]</sup> Diese Untersuchungen beschränkten sich aber auf wenige Datensätze und bezogen weder röntgenographische Daten noch eine kristallographische Strukturbeschreibung ein.

$\text{Gd}_2\text{Ba}_2\text{CaCu}_2\text{Ti}_3\text{O}_{14}$  wurde nach bekannter Vorschrift hergestellt.<sup>[4]</sup> Das Material hat eine supraleiterartige Struktur mit mehreren Perowskit-Schichten, liefert mehrere EXAFS-Datensätze und weist signifikante lokale Fehlordnungen auf, die sich mit Pulvermethoden nicht vollständig aufklären lassen. Daher eignet es sich ausgezeichnet, um das Potential der Strukturbestimmung durch Analyse mehrerer Datensätze deutlich zu machen. Die EXAFS-Spektren wurden an den Strahlungsquellen 8.1 und 7.1 des Daresbury-Laboratory-Synchrotrons erhalten. Sie wurden im Transmissionsmodus aufgenommen, ausgenommen die Daten der Ca-K-Kante, die im Fluoreszenzmodus unter Verwendung monochromatischer Strahlung erhalten wurden (diese Strahlung wurde mit Oberschwingungs-unterdrückenden Si(111)/Si(220)-Doppelkristall-Monochromatoren erhalten). In den meisten Fällen lagen die Proben in bekannter Konzentration in Polyvinylalkoholpreßlingen vor, wobei die Konzentration in Abhängigkeit vom Gesamtabsorptionskoeffizienten des Materials, von der untersuchten Kante und von der Detektionsmethode gewählt wurde. Zur Aufnahme der Daten der Ca-K-Kante wurde ein dünner, nur aus Probe bestehender Preßling verwendet. Jede Kante wurde mindestens viermal abgetastet, und die erhaltenen Daten wurden gemittelt. Die Pulver-Röntgenbeugungs(XRD)-Daten wurden auf einem Siemens-D5000- $\theta$ - $2\theta$ -Diffraktometer mit  $\text{Cu}_{\text{K}\alpha 1}$ -Strahlung ( $\lambda$  = 1.5406 Å) aufgenommen. Die Daten wurden in 15 h bei einer Schrittweite von 0.02° aufgenommen. Der Hintergrund wurde aus den EXAFS-Spektren unter Verwendung des Programms PAXAS<sup>[5]</sup> abgezogen.

Das erste Strukturmodell, das wie Modelle von anderen Verbindungen aus der Reihe der 22123-Perowskit-Schichtverbindungen bereits beschrieben wurde, konnte anhand von Pulver-Neutronenbeugungsdaten aufgestellt werden (Abb. 1).<sup>[4]</sup> Zwei wichtige Merkmale des verfeinerten Modells sind die gemischte Besetzung der A-Lagen mit Kationen, die statistisch acht- und zwölffach umgebene Lagen ober- und unterhalb der Titan-Sauerstoff-Dreifachschichten einnehmen, sowie eine Verzerrung der  $\text{TiO}_6$ -Oktaeder. Zunächst wurden die EXAFS-Daten der Absorptionskanten aller fünf Kationen, die XRD-Daten sowie das zuvor erstellte Strukturmodell in das Programm zur kombinierten Verfeinerung eingelesen.<sup>[6]</sup> Die Datensätze der Ti- und Ba-Kanten wurden wegen der Überlappung mit den Ba-L<sub>III</sub>- und den Ba-L<sub>II</sub>-Kanten bei recht niedrigen  $k$ -Werten beschnitten. Auch die der Ca-Kante wurden nur in einem eingeschränkten  $k$ -Wert-Bereich verwendet, da die Streustatistik wegen der Anwesenheit stark absorbierender Elemente nicht ausreichend gut war. Es lässt sich bei diesem Material zwar nicht vermeiden, mit diesen verkleinerten Datensätzen zu arbeiten, ihre Verwendung wirkt sich aber auf die kombinierte Verfeinerung nicht gravierend aus, da Kernabstände, die größer als einige

[\*] M. T. Weller, M. J. Pack, N. Binsted  
Department of Chemistry, University of Southampton  
Southampton SO171BJ (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1703-593-592  
E-mail: mtw@soton.ac.uk

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom EPSRC (X46R352 und GR/J27053 sowie Stipendium für M.J.P.) gefördert.