

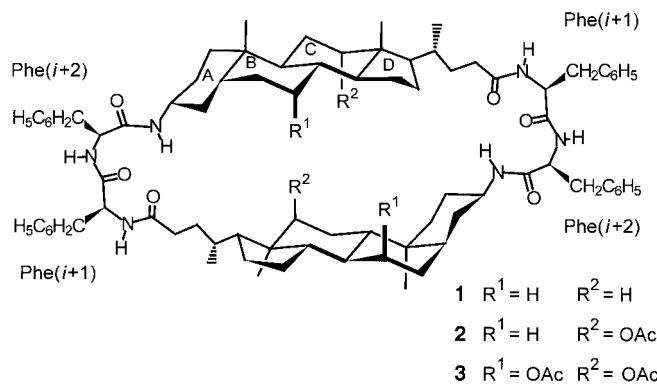
**Stichwörter:** Allene · Cyclobutene · Elektrocyclische Reaktionen · Festkörperchemie

- [1] F. Toda, *Synlett* **1993**, 303; F. Toda, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 480.  
 [2] V. Enkelmann, G. Wegner, K. B. Wagener, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1678; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1653.  
 [3] V. Enkelmann, G. Wegner, K. Novak, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10390.  
 [4] M. Higashi, F. Toda, K. Akagi, *Chem. Ind.* **1969**, 491.  
 [5] F. Toda, H. Ishihara, K. Akagi, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2531; F. Toda, K. Kumada, N. Ishiguro, K. Akagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3535.  
 [6] H. Hopf, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 703; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 732; H. Hopf, F. Lenich, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3461; L. Skattebol, S. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 732; W. D. Huntsman, H. Wristers, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3308; W. D. Huntsman, H. Wristers, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 342; B. A. Coller, M. L. Heffernan, A. J. Jones, *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 1807.  
 [7] M. Traetteberg, G. Paulen, H. Hopf, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 2227.  
 [8] B. Pedersen, J. Schaug, H. Hopf, *Acta Chem. Scand.* **1974**, A28, 864.  
 [9] G. Schoen, H. Hopf, *Liebig Ann. Chem.* **1981**, 165.  
 [10] a) Kristallstrukturanalyse von **2b**:  $C_{32}H_{24}Br_2$ ,  $M_r = 568.35$ , triklin, Raumgruppe  $P1$  (Nr. 2),  $a = 8.547(3)$ ,  $b = 13.633(5)$ ,  $c = 6.049(2)$  Å,  $\alpha = 102.34(3)$ ,  $\beta = 104.80(3)$ ,  $\gamma = 96.10(3)$ °,  $V = 656.0(5)$  Å $^3$ ,  $Z = 1$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.439$  g cm $^{-3}$ , Kristallabmessungen  $0.50 \times 0.10 \times 0.02$  mm $^3$ ,  $\mu = 31.16$  cm $^{-1}$ ,  $Mo_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung,  $T = 293$  K,  $R = 0.050$ ,  $wR = 0.065$ ,  $S = 1.43$ , 154 Parameter, 1174 unabhängige Reflexe ( $I > 3\sigma(I)$ ),  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.68$  e Å $^{-3}$ . – Kristallstrukturanalyse von **5b**:  $C_{32}H_{24}Br_2$ ,  $M_r = 568.35$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/n$  (Nr. 14),  $a = 10.979(6)$ ,  $b = 14.897(5)$ ,  $c = 16.606(4)$  Å,  $\beta = 101.28(3)$ °,  $V = 2663(1)$  Å $^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.417$  g cm $^{-3}$ , Kristallabmessungen  $0.36 \times 0.32 \times 0.18$  mm $^3$ ,  $\mu = 30.70$  cm $^{-1}$ ,  $Mo_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung,  $T = 293$  K,  $R = 0.048$ ,  $wR = 0.062$ ,  $S = 1.45$ , 307 Parameter, 2158 unabhängige Reflexe ( $I > 3\sigma(I)$ ),  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.58$  e Å $^{-3}$ . – Die Daten für **2b** und **5b** wurden mit einem Rigaku-AFC-7R-Diffraktometer mit monochromatisierter (Graphitmonochromator)  $Mo_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å,  $2\theta_{\text{max}} = 55$ °) erhalten. Strukturlösung von **2b** und **5b** mit Direkten Methoden bzw. der Patterson-Schweratommethode, Verfeinerung mit Fourier-Techniken. Die Dialleneinheit von **5b** ist fehlgeordnet. Alle Rechnungen wurden mit dem Kristallographie-Softwarepaket von teXsan, Molecular Structure Corporation, durchgeführt. b) Die kristallographischen Daten der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101408“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, UK (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).  
 [11] Kristallstrukturanalyse von **8b**:  $C_{32}H_{24}Br_2$ ,  $M_r = 568.35$ , monoklin, Raumgruppe  $C2/c$  (Nr. 15),  $a = 6.641(7)$ ,  $b = 28.502(4)$ ,  $c = 13.773(5)$  Å,  $\beta = 96.66(5)$ °,  $V = 2589(2)$  Å $^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.458$  g cm $^{-3}$ , Kristallabmessungen  $0.34 \times 0.06 \times 0.04$  mm $^3$ ,  $\mu(Mo_{\text{K}\alpha}) = 31.58$  cm $^{-1}$ ,  $T = 295$  K,  $R = 0.057$ ,  $wR = 0.075$ ,  $S = 1.67$ , 145 Parameter, 969 unabhängige Reflexe ( $I > 3\sigma(I)$ ),  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.68$  e Å $^{-3}$ . Sammlung und Analyse der Daten wurde analog zu **5b** durchgeführt. Die Verfeinerung der Phenylgruppen erfolgte mit zwei fehlgeordneten Positionen.<sup>[10b]</sup>  
 [12] K. Kleveland, L. Skattebol, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 433; D. J. Pasto, S. H. Yang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3544; D. J. Pasto, W. Kong, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4028.

## Kristallstruktur eines Steroid-Peptid-Makrocyclus – intramolekulare Anziehung zwischen Steroiden sowie peptidische $\beta(I)$ -Schleifen\*\*

Dieter Albert, Martin Feigel,\* Jordi Benet-Buchholz und Roland Boese

Die konkave Oberfläche der Gallensäuren bietet sich an, um durch schwache Wechselwirkungen molekulare Gäste zu binden. So haben Davis, Bonar-Law und Mitarbeiter aus Cholsäurederivaten und Arenen Cholaphane hergestellt, die Kohlenhydrate und Anionen komplexieren können.<sup>[1]</sup> Andere Arbeitsgruppen nutzen die einheitlich auf der  $\alpha$ -Seite des Sterangerüstes angeordneten Hydroxygruppen der Cholsäure, um kovalent angeknüpfte Verbindungen wie Peptide, Kohlenhydrate oder polycyclische Arene zu positionieren.<sup>[2]</sup> Unsere Arbeiten zielen darauf ab, die konkave Oberfläche von Cholsäuren mit der Flexibilität von Aminosäuren zu kombinieren, um so Wirkverbindungen mit steuerbaren Eigenschaften herzustellen.<sup>[3, 4]</sup> Dabei haben wir durch Analyse der NMR-Spektren der Verbindungen **1–3** festgestellt,



daß die Besetzung der Cholsäureoberflächen durch Acetoxygruppen die Geometrie der Peptidteile beeinflußt.<sup>[4]</sup> Hier wird nun erstmals die Festkörperstruktur eines derartigen Makrocyclus (**1**) aus einem Steroid (Lithocholsäure) und einem Peptid (Phe-Phe) vorgestellt. Diese Struktur demonstriert eindeutig, daß sich die beiden Steroidoberflächen im Makrocyclus optimal annähern, wenn zwei  $\beta(I)$ -Schleifen in den Peptidteilen gebildet werden.

Die Verbindung **1** wurde ausgehend von 3-Aminolithocholsäuremethylester über den Pentafluorphenylester von Bis(phenylalaninyl)-3-amidolithocholsäure durch Cyclodime-

[\*] Prof. Dr. M. Feigel, Dr. D. Albert  
 Fakultät für Chemie der Universität  
 Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum  
 Fax: (+49) 234-709-4497  
 E-mail: feigel@indi.f.orch.ruhr-uni-bochum.de

Dipl.-Chem. J. Benet-Buchholz, Prof. Dr. R. Boese  
 Institut für Anorganische Chemie der Universität-Gesamthochschule  
 Universitätsstraße 3–5, D-45117 Essen  
 Fax: (+49) 201-183-2535  
 E-mail: boese@structchem.uni-essen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.  
 D.A. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

risierung hergestellt.<sup>[4]</sup> Aus Chloroform kristallisiert **1** in Prismen, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet sind. Die Strukturlösung gelang mit der Patterson-Search-Methode von Egert und Sheldrick,<sup>[5]</sup> als Strukturfragment wurde das Sterangerüst der Lithocholsäure verwendet. Der Makrocyclus **1** nimmt im Kristall eine gestauchte Form an, wobei sich innerhalb des Moleküls mit kristallographischer  $C_2$ -Symmetrie die beiden Lithocholsäureeinheiten bis auf den van-der-Waals-Abstand nähern (Abb. 1). Vor allem der Kontakt der

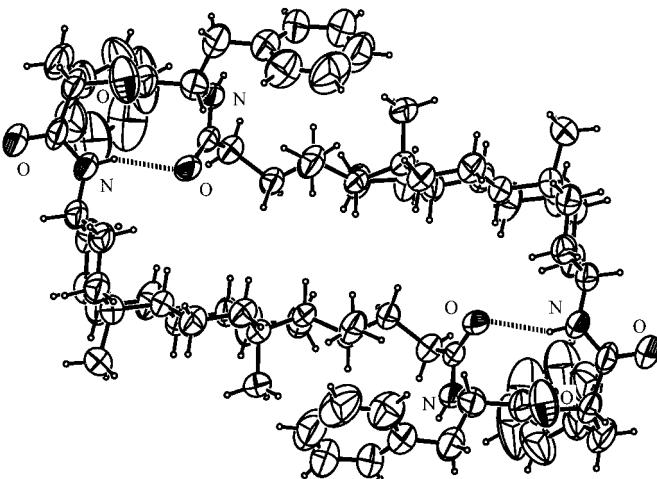


Abb. 1. Struktur von **1** im Kristall.

$\alpha$ -Seite der Ringe C und D mit der verzweigten Seitenkette der gegenüberliegenden Lithocholsäure wird aus Abbildung 1 ersichtlich. Die räumliche Nähe der Steroidteile wird möglich, da sich  $\beta$ -Schleifen in den Peptidbereichen der Verbindung bilden. Die Diederwinkel  $\phi$  und  $\psi$  im Peptidteil (Phe(*i*+1):  $\phi/\psi = -75.7/-12.2$ ; Phe(*i*+2):  $\phi/\psi = -81.2/-3.5$ ) entsprechen den üblichen Winkeln für einen  $\beta$ (I)-Turn (Aminosäure(*i*+1):  $\phi/\psi = -60/-30$ ; Aminosäure(*i*+2):  $\phi/\psi = -90/0$ ).<sup>[6]</sup> Eher ungewöhnlich ist, daß hier an den Positionen *i*+1 und *i*+2 eines peptidischen  $\beta$ -Turns die Dipeptidsequenz L-Phe-L-Phe steht.<sup>[7]</sup> Offensichtlich bestimmt die Lipophilie der Lithocholsäuren die Schleifengeometrie im Peptidteil.

Für den Aufbau des Kristalls sind intermolekulare van-der-Waals-Kräfte zwischen den lipophilen, äußeren  $\beta$ -Flächen der Lithocholsäuren wichtig. Hierdurch bilden sich orthogonal zur kristallographischen *c*-Achse Steroidschichten, von denen drei in Abbildung 2 zu erkennen sind. Die Makrocyclen in benachbarten Schichten sind entsprechend der trigonalen Raumgruppe  $P3_21$  des Kristalls um  $120^\circ$  gegeneinander gedreht. Die Ursache hierfür sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NH-Phe(*i*+1) der Makrocyclen einer Schicht und CO-Phe(*i*+2) der Nachbarschichten (Tabelle 1). Alle Wasserstoffbrückenbindungen ordnen sich zu helicalen Bändern, in denen sich die intramolekularen Kontakte der  $\beta$ -Schleife mit intermolekularen Kontakten abwechseln und sich dabei offenbar kooperativ stabilisieren (Abb. 2).

Der noch freie Raum im Kristall wird durch Chloroform- und Essigsäureethylestermoleküle besetzt. Man findet Chlo-

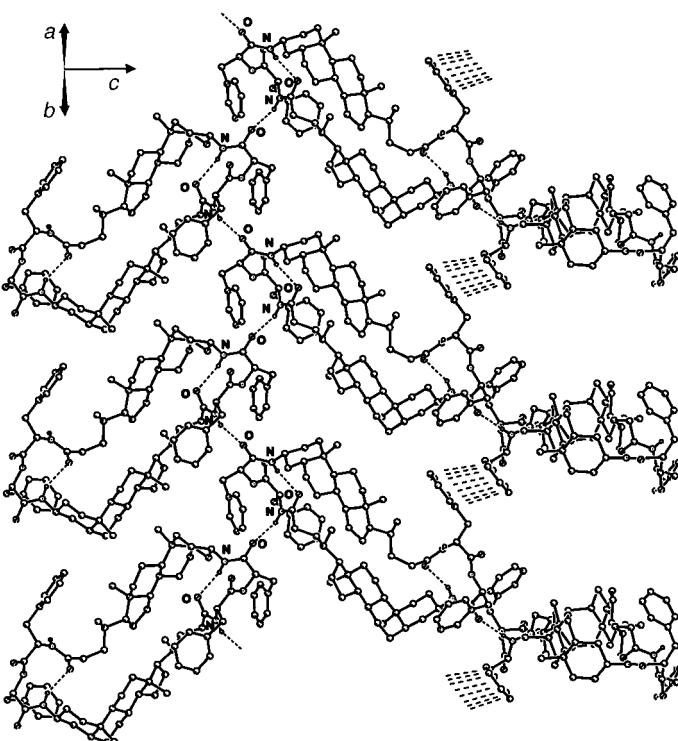


Abb. 2. Bildung eines helicalen Bandes von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Steroidschichten in der Kristallstruktur von **1**. N- und O-Atome im Wasserstoffbrückenband sind gekennzeichnet. Die Stapelung der aromatischen Seitenketten von Phe(*i*+1) ist durch unterbrochene Linien angedeutet.

Tabelle 1. Geometrie der intra- und intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen.

Atome	Abstände [pm]	Winkel [°]
	H···O C/N···O	C/N-H···O
NH(Lithochol) O=C(Lithochol)	203	303
NH(Phe( <i>i</i> +1)) O=C(Phe( <i>i</i> +2))	185	288
CH(CHCl <sub>3</sub> ) O=C(Phe( <i>i</i> +1))	234	328

roform an zwei Positionen im Kristall. Eines der Chloroformmoleküle ist weitgehend fixiert und so orientiert, daß seine C-H-Gruppe in Kontakt zum noch freien Carbonyl-Sauerstoffatom von Phe(*i*+1) steht (Tabelle 1). Die zur entsprechenden zentralen Amidbindung gehörende NH-Gruppe von Phe(*i*+2) innerhalb der  $\beta$ -Schleife bleibt jedoch ohne jede Wasserstoffbrückenbindung und wird durch den Phenylring dieser Aminosäure abgedeckt. Das zweite Molekül Chloroform hat zwei unterschiedliche Orientierungen mit den Besetzungsfaktoren 0.5/0.5. Weitere ermittelte Restelektronendichte kann durch Essigsäureethylester mit einem Besetzungsfaktor von 0.5 erklärt werden. Zusammen mit der Symmetrie des Kristalls resultiert eine Stöchiometrie von vier Molekülen Chloroform und einem Molekül Essigsäureethylester pro Makrocyclus **1**.

Betrachtet man die Struktur entlang der *c*-Achse, so erkennt man Kanäle, die durch Chloroform, Essigsäureethylester und die aromatische Seitenkette von Phe(*i*+1) gefüllt werden (Abb. 3). Hohe Temperaturfaktoren an dieser Stelle deuten auf Beweglichkeit und eventuell Verschiebbarkeit der eingeschlossenen Lösungsmittelmoleküle hin. Strukturstabi-

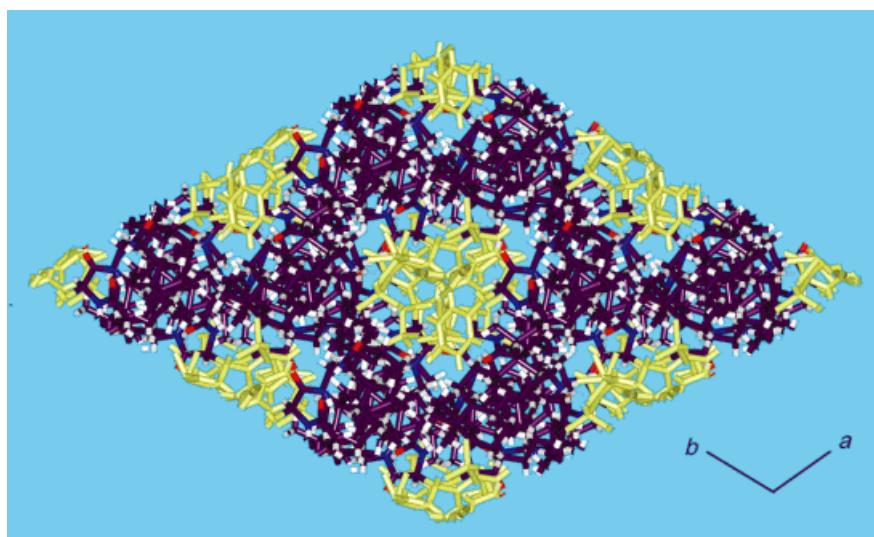


Abb. 3. Blick entlang der kristallographischen *c*-Achse auf vier Elementarzellen der Struktur von **1**. Die Lösungsmittel Chloroform und Essigsäureethylester sowie die aromatische Seitenkette von Phe(*i*+1) sind gelb markiert; sie füllen Kanäle, die entlang der *c*-Achse verlaufen.

lisierend wirkt sich hier offenbar eine  $\pi$ -Stapelung der Phenylringe der Aminosäuren Phe(*i*+1) aus.<sup>[8]</sup> Die Phenylringe aus benachbarten Schichten von Makrocyclen sind entsprechend „face to face“ leicht versetzt angeordnet (siehe Abb. 2).

Synthetische  $\beta$ -Schleifen werden in der Regel hergestellt, um die Seitenkettenkonformation natürlicher Aminosäuren im Schleifenbereich zu imitieren oder um in angeknüpften Peptiden ein antiparalleles Faltblatt zu induzieren.<sup>[9]</sup> Das hier vorgestellte System ist strukturell in der Lage, beide Funktionen zu erfüllen. Wir sind gespannt, ob derartige Makrocyclen mit anderer Aminosäurezusammensetzung, mit längeren Ketten oder gar offenkettige dem  $\beta$ -Turn-Strukturmotiv folgen werden. Darüber hinaus eröffnet die Kombination lipophiler Steroide mit hydrophilen Peptidteilen interessante Möglichkeiten für die Membranfixierung von Peptiden.

#### Experimentelles

Röntgenstrukturanalyse von **1** ( $C_{84}H_{114}N_6O_6$ ) bei 220 K: Der Kristall enthält Chloroform und Essigsäureethylester und ist bei Raumtemperatur stabil. Kristalldimensionen  $0.24 \times 0.18 \times 0.17$  mm, Siemens-SMART-CCD-Flächenzähler auf Dreiachsplattform,  $Mo_K\alpha$ -Strahlung, Graphitmonochromator. Trigonale Zelldimensionen aus den Positionen von 5466 Reflexen:  $a = 14.1464(1)$  Å,  $c = 42.8884(2)$  Å,  $V = 7432.97(21)$  Å<sup>3</sup>; Raumgruppe  $P\bar{3}21$  (Nr. 154),  $Z = 3$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.062$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\mu = 0.22$  mm<sup>-1</sup>, empirische Absorptionskorrektur mit redundanten Daten (Programm SADABS, Siemens), max./min. Transmission 1.000/0.816,  $R(\text{merg})$  vor/nach Korrektur 0.0633/0.0519, Datensammlung  $\Theta_{\text{max.}} = 22.46^\circ$ , Detektorabstand 4.457 cm, Hemisphärenscan in  $\omega$  mit 0.3° Schrittweite und vier Datensätzen von 636, 465, 636 und 465 Bildern mit Phi 0, 88 und 180°, wobei nominell mehr als 97 % der Daten erfaßt werden (Datenreduktion mit SAINT, V4.028, Siemens). Zerfallskorrektur (<2 %) durch Wiederholung der Messung der ersten 50 Bilder am Ende der Datensammlung, 49471 gemessene, 6471 unabhängige, 4174 beobachtete [ $I > 2\sigma(I)$ ] Reflexe ( $R_{\text{merg}} = 0.0874$ , ( $F^2$ )). Strukturlösung mit PATSEE<sup>[5]</sup> (keine Lösung mit Direkten Methoden) und Verfeinerung gegen  $F^2$  (SHELXTL-Plus Ver. 97-1/Iris), 591 Parameter, Wasserstoffatome als „reitende“ Gruppen mit einem 1.2fachen oder 1.5fachen (für Methylgruppen) isotropen Temperaturkoeffizienten des zugehörigen Kohlenstoffatoms.  $R1 = 0.0872$  ( $I > 2\sigma(I)$ ),  $wR2 = 0.2385$ ,  $\text{GOF}(F^2) = 1.068$ ,  $w^{-1} = \sigma^2(F_{\text{o}}^2) + (0.1074 P)^2 + 4.41 P$  mit  $P = [(\max F_{\text{o}}^2) + 2 F_{\text{c}}^2]/3$ ,  $\text{max.}$

Restelektronendichte  $0.32$  e Å<sup>-3</sup>. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-408718 angefordert werden.

Eingegangen am 18. Mai 1998 [Z11868]

**Stichwörter:** Peptide •  $\beta$ -Schleifen • Steroide • Strukturaufklärung • Wasserstoffbrücken

- [1] a) R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1497–1499; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1407–1409; b) A. P. Davis, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 243–253; R. P. Bonar-Law, L. G. Mackay, C. J. Walter, V. Marvaud, J. K. M. Sanders, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 803–810; c) A. P. Davis, J. F. Gilmer, J. J. Perry, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1410–1413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1312–1315; d) K. Lappalainen, E. Kolehmainen, *Liebigs Ann.* **1997**, 1965–1968.
- [2] a) U. Maitra, B. G. Bag, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6114–6115; b) U. Maitra, B. G. Bag, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6979–6981; c) R. Boyce, G. Li, P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7955–7956; d) Y. Cheng, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1813–1814; e) G. Wess, K. Bock, H. Kleine, M. Kurz, W. Guba, H. Hemmerle, E. Lopez-Calle, K. H. Baringhaus, H. Glombik, A. Enhsen, W. Kramer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2363–2366; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2222–2224; f) M. J. Sofia, R. Kakarla, N. Kogan, R. Dulina, Y. W. Hui, N. T. Hatzenzuhler, D. Liu, A. Chen, T. Wagler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2251–2254.
- [3] D. Albert, M. Feigel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 565–568.
- [4] D. Albert, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2168–2181.
- [5] E. Egert, G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1985**, *41*, 262–268.
- [6] Siehe: K. Wüthrich, M. Billeter, W. Braun, *J. Mol. Biol.* **1984**, *180*, 715.
- [7] E. G. Hutchinson, J. M. Thornton, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 2207–2216.
- [8] C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 101–109.
- [9] Siehe: D. S. Kemp, P. E. McNamara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5834–5838; U. Nagai, K. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647–650; M. Feigel, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 181–182; R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305–1330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278–1301; M. Kahn, *Synlett* **1993**, 821–826; E. G. von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 684–686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1745–1747; P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169–2187; R. R. Gardner, G.-B. Liang, S. H. Gellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3280–3281; U. Schopfer, M. Stahl, T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1805–1807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1745–1747.