

## Calixaren-Kupfer(I)-Komplexe als Modelle für einkernige Kupfer-Zentren in Enzymen\*\*

Sébastien Blanchard, Loïc Le Clainche, Marie-Noëlle Rager, Benoît Chansou, Jean-Pierre Tuchagues, Arthur F. Duprat, Yves Le Mest und Olivia Reinaud\*

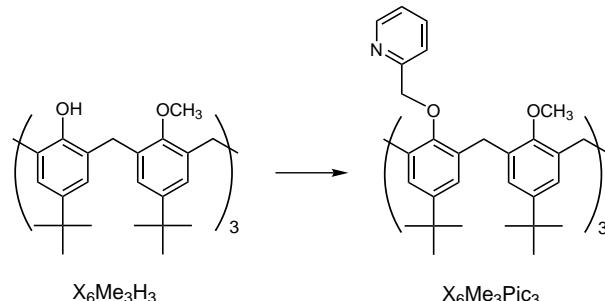
Metalloenzyme sind faszinierende natürliche „Fabriken“, die organische Moleküle mit hoher Effizienz und Selektivität umsetzen können.<sup>[1]</sup> Chemische Modelle für Metalloenzyme können zur Aufklärung der Reaktionsmechanismen beitragen, die den Katalysecyclen zugrundeliegen, und zur Entwicklung neuer wirksamer und selektiver Reagentien für die Synthesechemie. Obwohl Kupferenzyme, die nur ein Metallatom enthalten, eine wichtige Proteinklasse sind,<sup>[2]</sup> gibt es kaum chemische Systeme, mit denen sich die chemischen Eigenschaften eines solchen einkernigen Kupfer-Zentrums simulieren lassen. Der erste Schritt zur Entwicklung eines derartigen biomimetischen Systems ist der Entwurf eines synthetischen Modells für das aktive Kupfer(I)-Zentrum (bei der Aktivierung kleiner Moleküle liegt das Kupfer-Zentrum in dieser Oxidationsstufe vor).<sup>[2]</sup> Hierbei sind drei wichtige Anforderungen zu erfüllen:

- Ein mehrzähliger Ligand muß das Kupfer(I)-Ion koordinativ binden und dabei die geometrische Anordnung und die Art der Aminosäurereste in der Koordinationssphäre des enzymgebundenen Metalls simulieren.
- Die Bildung zweikerner Spezies ist durch die Wahl einer geeigneten (Koordinations)umgebung zu verhindern.
- Eine freie Koordinationsstelle muß für die Anlagerung und den Austausch externer Liganden zur Verfügung stehen.
- Die klassische Strategie zum Schutz des metallischen Redox-Zentrums besteht in der Feinabstimmung der von einem tripodalen Liganden gebildeten Koordinationsumgebung. Dies bedeutet aber ein Dilemma: Eine zu starke sterische Abschirmung würde das Kupfer(I)-Ion daran hindern, mit einem von außen kommenden Substratmolekül zu reagieren; eine zu geringe Abschirmung würde die

Oxidation mit O<sub>2</sub> oder anderen Oxidationsmitteln zu zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen fördern.<sup>[3]</sup>

Hier beschreiben wir ein neues supramolekulares Modell für die einkernigen Kupfer-Zentren, bei dem die konische Form eines durch drei Pyridingruppen (Py) substituierten Calix[6]arens genutzt wird. Die Funktion der Pyridingruppen besteht darin, dem Kupferion drei nucleophile Stickstoffatome als Bindungspartner zur Verfügung zu stellen und somit die Imidazolreste nachzuahmen, die in Enzymen wie der Dopamin-β-Hydroxylase, der Peptidylglycin-α-amidierenden Monooxygenase, Kupfer-Aminoxidases und Nitrat-Reduktasen das Kupfer(I)-Zentrum vom Typ II koordinativ binden.<sup>[2]</sup> Die Geometrie des Systems ist so beschaffen, daß die vierte Koordinationsstelle in das Innere des vom Calixaren-Gerüst umschlossenen konischen Hohlraums weist. Das Calixaren bewirkt also einen Schutz des Metallzentrums vor unerwünschten Wechselwirkungen mit anderen Metallzentren, eine leichte Annäherung organischer Moleküle und letztlich auch eine Selektion unter diesen nach Größe und Art.

Der neue dreizähnige N-Ligand X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub> wurde in zwei Stufen aus *p*-*tert*-Butylcalix[6]aren (X<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) synthetisiert. Der erste Schritt bestand in der Methylierung jeder zweiten der sechs phenolischen OH-Gruppen des Calixarens nach einem bereits beschriebenen selektiven Verfahren.<sup>[4]</sup> Die Umsetzung dieses partiell geschützten Zwischenprodukts (X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>H<sub>3</sub>) mit 2-Chlormethylpyridin (Picolylchlorid) in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF lieferte den erwünschten tripodalen Liganden X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub> in 87% Ausbeute (Schema 1). Das bei 297 K



Schema 1. Synthese von X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>. Reaktionsbedingungen: PyCH<sub>2</sub>Cl·HCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 3 h Rückfluß. Ausbeute: 87 %.

aufgenommene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist typisch für das Vorrherrschen einer abgeflachten *cone*-Konformation mit C<sub>3</sub>-Symmetrie. Die Methoxy-Gruppen ragen in den Hohlraum hinein, wie aus der Hochfeldverschiebung der entsprechenden NMR-Signale hervorgeht. Eine Untersuchung bei tiefer Temperatur verdeutlicht allerdings, daß im Gleichgewicht mit dem dominierenden konischen Konformer ein weiteres Konformer mit niedrigerer Symmetrie vorhanden ist.<sup>[5]</sup>

Der Zusatz von 1.1 Äquivalenten [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> zu einer Lösung von X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub> führte zur Bildung einer neuen Verbindung, wie das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erkennen läßt. Dessen einfaches Profil schließt das Vorliegen oligomerer Spezies aus und ist gut mit der Struktur eines einkernigen, C<sub>3</sub>-symmetrischen Komplexes vereinbar. Die großen Verschiebungen der Signale der Pyridin-Protonen und die IR-Streckschwingungsbanden der zugehörigen C<sub>5</sub>N-Gerüste

[\*] Dr. O. Reinaud, S. Blanchard, L. Le Clainche, M.-N. Rager  
Laboratoire de Structure et Réactivité des Complexes Moléculaires,  
U.M.R. CNRS 7576

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris  
11 rue Pierre et Marie Curie, F-75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)  
Fax: (+33) 1-43-26-07-70

E-mail: reinaud@ext.jussieu.fr

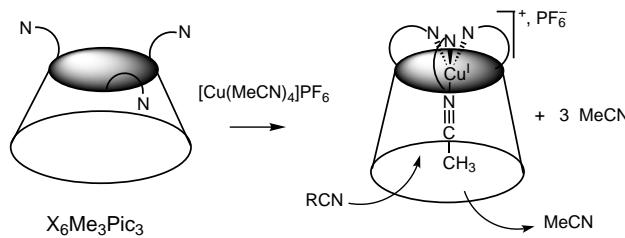
Dr. B. Chansou, Prof. J. P. Tuchagues  
Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS  
205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex (Frankreich)

Dr. A. F. Duprat  
Laboratoire de Recherches Organiques associé au CNRS  
Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles  
10 rue Vauquelin, F-75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)

Dr. Y. Le Mest  
Laboratoire de Chimie, Electrochimie Moléculaire et  
Chimie Analytique, U.M.R. CNRS 6521  
Département de Chimie, Université de Bretagne Occidentale U.F.R.  
Sciences, B.P. 809  
6 Avenue Le Gorgeu, F-29285 Brest Cedex (Frankreich)

[\*\*] Wir danken Dr. A. van Dorsselaer und H. Nierengarten (LSMBO, Strasbourg, Frankreich) für die Massenspektren des vorgestellten Komplexes.

sprechen für die koordinative Bindung der Pyridin-Stickstoffatome an das Kupfer(I)-Ion. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Signal der Methoxy-Gruppen erscheint nun bei tieferem Feld, was auf eine Änderung der Calixaren-Konformation bei der Komplexbildung hinweist. Es wurde auch ein neues, breites Signal bei  $\delta = -1.2$  beobachtet, das nicht dem Calixaren-Liganden zuzuordnen war und bei Zusatz von deuteriertem Acetonitril verschwand. Der Schluß liegt nahe, daß das Kupfer(I)-Ion vierfach koordiniert ist: einerseits durch die drei Pyridingruppen, die zum Inneren des Calixaren-Konus hin orientiert sind und die Methoxy-Gruppen nach außen verdrängen, andererseits durch ein Acetonitril-Molekül, das sich wegen der durch die dichte Funktionalisierung des unteren Randes des Calixarens verursachten sterischen Hinderung innerhalb des  $\pi$ -basischen Konus befindet (Schema 2; per Konvention



Schema 2. Synthese und Ligandenaustausch bei den  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-X}_6\text{Me}_3\text{Pic}_3$ -Komplexen.

steht „unterer Rand“ abweichend von der hier gewählten Darstellung für den Oxygruppen tragenden Teil des Calixarens).

Der Acetonitril-Ligand ließ sich durch Zusatz der 20fachen molaren Menge an Propionitril leicht gegen dieses austauschen, was am Auftreten zweier neuer Signale bei  $\delta = -0.7$  (q, 2H) und  $-1.7$  (t, 3H) im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu erkennen war. Unter denselben Versuchsbedingungen bewirkte auch Allylnitril eine entsprechende Substitution, während dies bei Benzonitril und Benzylnitril auch nach zwei Tagen nicht der Fall war. Wahrscheinlich passen diese größeren Moleküle nicht mehr in den Calixaren-Hohlraum hinein.

Es gelang uns, in einer Lösung des Kupfer(I)-Komplexes in Chloroform in Gegenwart von 25 Äquivalenten Propionitril Einkristalle von  $[\text{Cu}(\text{X}_6\text{Me}_3\text{Pic}_3)(\text{NCEt})]\text{PF}_6$  zu züchten und eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen (Abb. 1).<sup>[6]</sup> Das  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Zentrum befindet sich in einer tetraedrischen, annähernd  $C_{3v}$ -symmetrischen  $\text{N}_4$ -Ligandenumgebung, die von den drei Pyridingruppen und dem Propionitril-Liganden gebildet wird. Der Mittelwert der drei  $\text{Cu-N}_{\text{Py}}$ -Abstände von  $2.105 \text{ \AA}$  ähnelt den literaturbekannten Werten für Verbindungen mit vierfach koordiniertem  $\text{Cu}^{\text{I}}$  und aromatischen N-Donoren.<sup>[7]</sup> Der Propionitril-Ligand ( $d(\text{Cu-N}) = 1.949(7) \text{ \AA}$ ) befindet sich tief im Hohlraum des *tert*-Butylcalix[6]aren-Makrocyclus in der *cone*-Konformation. Als Näherungswerte für die Durchmesser der beiden Öffnungen des Hohlraums lassen sich die Abstände zwischen gegenüberliegenden O-Atomen ( $7.91 \text{ \AA}$ ) und  $\text{C}_{\text{Bu}}$ -Atomen ( $11.28 \text{ \AA}$ ) angeben. Die Elementarzelle enthält zwei enantiomere Konformere; dabei beruht die Chiralität auf der an Propellerflügel erinnernden Anordnung der drei Pyridingruppen um das Metallion herum. In Lösung

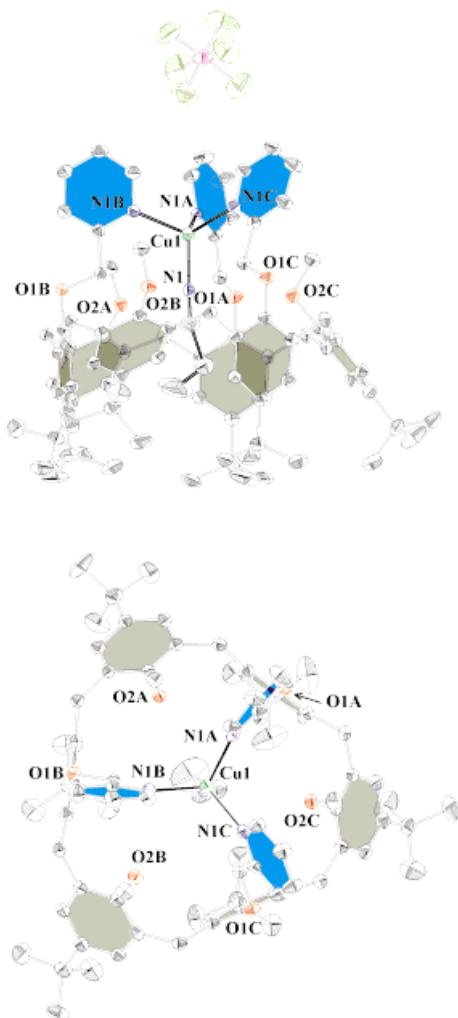


Abb. 1. Struktur von  $[\text{Cu}(\text{X}_6\text{Me}_3\text{Pic}_3)(\text{NCEt})]\text{PF}_6$  im Kristall. Oben: Seitenansicht, unten: Aufsicht. Die aromatischen Ringe des Calixaren-Makrocyclus und die Pyridinringe sind hellgrau bzw. blau dargestellt. Ausgewählte Abstände [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^\circ$ ]:  $\text{Cu-N1}$  1.949(7),  $\text{Cu-N1A}$  2.090(7),  $\text{Cu-N1B}$  2.097(7),  $\text{Cu-N1C}$  2.127(6);  $\text{N1-Cu-N1A}$  115.0(3),  $\text{N1-Cu-N1B}$  111.6(3),  $\text{N1A-Cu-N1B}$  107.3(2),  $\text{N1-Cu-N1C}$  111.8(2),  $\text{N1A-Cu-N1C}$  102.6(2),  $\text{N1B-Cu-N1C}$  108.1(2).

wandeln sich beide enantiomeren Konformere ineinander um.

Die Komplexe sind überraschend stabil: In den meisten gängigen Lösungsmitteln wurden sie in einer Sauerstoffatmosphäre nicht oxidiert, und der Nitril-Ligand blieb bei der Chromatographie an Kieselgel in Gegenwart von Luft an das Kupferion gebunden. Diese Reaktionsträgheit gegenüber Sauerstoff steht in deutlichem Gegensatz zur leichten Verdrängung des Acetonitril-Liganden durch Moleküle von der Größe des Allylnitrils und beruht möglicherweise auf der intrinsischen Labilität des  $\text{CuO}_2$ -Addukts oder auf einem hohen Redoxpotential des Metallzentrums.<sup>[8]</sup> Erste cyclovoltammetrische Messungen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ließen im wesentlichen das Signal einer irreversiblen Oxidation von  $\text{Cu}^{\text{I}}$  zu  $\text{Cu}^{\text{II}}$  bei  $E_{\text{p}}(\text{ox}) = +1.05 \text{ V}$  (gegen Ferrocen/Ferrocenium) erkennen, verbunden mit einem sehr breiten und zu kathodischem Potential verschobenen Reduktionsignal ( $\Delta E_{\text{p}} = E_{\text{p}}(\text{ox}) - E_{\text{p}}(\text{red}) = 1.0 \text{ V}$ ). Der besonders hohe

Wert für das Oxidationspotential lässt sich am besten mit der tetraedrischen Koordinationssphäre des Kupferions erklären, die Cu<sup>I</sup> wirksam gegenüber einer Oxidation zu Cu<sup>II</sup> stabilisiert.<sup>[7]</sup>

Obwohl Calix[6]arene seit langem für den Aufbau supramolekularer Assoziate verwendet werden, sind ihre Übergangsmetallkomplexe noch weitgehend unerforscht.<sup>[10]</sup> Wie die hier beschriebenen Untersuchungen zeigen, kann ein Calix[6]aren trotz seiner hohen Flexibilität<sup>[5, 10]</sup> am Aufbau sowohl eines stabilen einkernigen Übergangsmetallkomplexes als auch eines mit Gastmolekülen wechselwirkenden Rezeptors beteiligt sein. Der neue Ligand X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub> erfüllt drei wesentliche Anforderungen an ein Modell für eine Tasche, die das aktive Zentrum eines Metalloenzymes enthält: Erstens stellt er drei Donor-Stickstoffatome bereit, die zusammen mit einem an die verbleibende Koordinationsstelle anzulagernden vierten Liganden die Bildung eines stabilen Kupfer(I)-Komplexes ermöglichen, zweitens weist er eine Einbuchtung auf, die nicht nur einen Schutz des Metallzentrums bedingt, sondern auch ein Trichter für die um diese Bindungsstelle konkurrierenden organischen Moleküle ist, und drittens schafft er geometrische Zwänge, die dem Cu<sup>+</sup>-Ion ein ungewöhnlich hohes Oxidationspotential verleihen. Wir untersuchen zur Zeit die katalytischen Eigenschaften dieser Kupfer(I)-Komplexe und arbeiten an der Synthese von Komplexen mit zweiwertigen Übergangsmetallionen sowie mit anderen dreizähnigen Liganden auf Calix[6]aren-Basis.

### Experimentelles

X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>: Unter Argon wurden 1.40 g (1.38 mmol) X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>H<sub>3</sub>, 2.86 g (20.7 mmol, 15 Äquiv.) trockenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1.36 g (8.28 mmol, 6 Äquiv.) 2-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid in 70 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Das Gemisch wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde die hellorangefarbene, noch warme Lösung mit 350 mL Wasser versetzt und 12 h bei 4 °C aufbewahrt. Der dabei entstandene farblose Niederschlag wurde abfiltriert (Glasfritte), mit Wasser gewaschen, im Vakuum über KOH getrocknet, aus MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umkristallisiert und schließlich 20 h bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.55 g X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>, 1.5 H<sub>2</sub>O (1.20 mmol, 87%). Schmp. 270 °C (Verlust von Lösungsmittelmolekülen bei 191 °C). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83 (s, 27H; tBu), 1.37 (s, 27H; tBu), 2.33 (s, 9H; OCH<sub>3</sub>), 3.43 (d, J = 15.0 Hz, 6H; Ar-αCH<sub>eq</sub>), 4.61 (d, J = 15.0 Hz, 6H; Ar-αCH<sub>ax</sub>), 5.10 (s, 6H; Py-αCH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 6H; Ar-H), 7.25 (t, J = 4.8 Hz, 3H; Py-H), 7.26 (s, 6H; Ar-H), 7.80 (t, J = 3.0 Hz, 3H; Py-H), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 3H; Py-H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 3H; Py-H); IR (KBr): ν = 1595 (m), 1575 (w), 1480 (s), 1460 (sh), 1430 (s) cm<sup>-1</sup>; (C=N, C=C(Py)). Elementaranalyse: ber. für C<sub>87</sub>H<sub>105</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> · 1.5 H<sub>2</sub>O · DMF: C 77.85, H 8.31, N 4.09; gef.: C 77.82, H 8.33, N 3.96.

[Cu(X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>)(NCMe)]PF<sub>6</sub>: In einen Schlenk-Kolben, der bereits 200 mg (0.155 mmol) X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub> und 64 mg (0.17 mmol, 1.1 Äquiv.) [Cu(NCMe)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> unter Argon enthielt, wurde 1 mL sauerstofffreies CDCl<sub>3</sub> gegeben. Die Mischung wurde 4 h gerührt und über Celite filtriert. 0.1 mL der so entstandenen homogenen, gelbbraunen Lösung wurden in einem NMR-Röhrchen mit 0.4 mL CDCl<sub>3</sub> verdünnt. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.2 (br. s, 3H; koord. MeCN), 0.81 (s, 27H; tBu), 1.41 (s, 27H; tBu), 2.0 (br. s, 9H; freies MeCN), 3.01 (s, 9H; OCH<sub>3</sub>), 3.37 (d, J = 15.0 Hz, 6H; Ar-αCH<sub>eq</sub>), 4.32 (d, J = 15.0 Hz, 6H; Ar-αCH<sub>ax</sub>), 5.54 (s, 6H; Py-αCH<sub>2</sub>), 6.76 (s, 6H; Ar-H), 7.30 (s, 6H; Ar-H), 7.67 (t, J = 5.0 Hz, 3H; Py-H), 7.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H; Py-H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H; Py-H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 3H; Py-H). Die Verdrängung des Acetonitril-Liganden erfolgte durch Zugabe von 20 Äquiv. eines anderen Nitrils RCN in das NMR-Röhrchen. Der Rest der Lösung wurde direkt an Kieselgel (mit THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5/97.5) als Eluens) chromatographisch gereinigt; [Cu(X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>)(NCMe)]PF<sub>6</sub> ( $R_f$ =0.4) wurde als farbloser Feststoff erhalten und 24 h bei Raumtempe-

ratur im Vakuum getrocknet. Schmp. >280 °C (Zers.). IR (KBr): ν = 1610 (m), 1575 (w), 1485 (s), 1465 (sh), 1490 (s) cm<sup>-1</sup> (C=N, C=C(Py)). Elementaranalyse: ber. für C<sub>89</sub>H<sub>108</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>CuPF<sub>6</sub> · THF · 0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C 67.93, H 7.13, N 3.38, Cu 3.84; gef.: C 68.01, H 7.06, N 3.07, Cu 3.60. (Das Vorhandensein der Lösungsmittelmoleküle wurde durch die NMR-Spektren bestätigt.) ESI-MS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1392.4 ([Cu(X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>)(NCCH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>). Durch MS-MS-Kopplung wurde dieses Ion isoliert und separat fragmentiert; es erfährt einen Massenverlust von 43 Da (MeCN).

Eingegangen am 10. März 1998 [Z 11569]

**Stichwörter:** Bioanorganische Chemie • Calixarene • Koordinationschemie • Kupfer • N-Liganden

- [1] Übersichten über bioanorganische Enzymologie: *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2237–3042.
- [2] a) J. P. Klinman in Lit. [1], 2541–2561; b) W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47–64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 43–60.
- [3] a) N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737–757; b) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227–237; c) K. D. Karlin, S. Kaderlik, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–147.
- [4] R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, A. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Uguzzoli, R. Ungaro, P. M. Nieto, M. Carramolino, F. Cuevas, P. Prados, J. de Mendoza, *Synthesis* **1993**, 380–386.
- [5] Ein derartiges konformatives Verhalten wurde bereits für einige verwandte Verbindungen vom Typ X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Bn<sub>3</sub> detailliert beschrieben: a) S. Kanamathareddy, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3871–3879; b) J. P. M. van Duynhoven, R. G. Janssen, W. Verboom, S. M. Franken, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, J. de Mendoza, P. M. Nieto, P. Prados, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814–5822.
- [6] Kristallstrukturanalyse: [C<sub>90</sub>H<sub>110</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Cu]PF<sub>6</sub> · 7CHCl<sub>3</sub>,  $M_r$  = 2387.9, farbloser Kristall (0.6 × 0.6 × 0.4 mm), triklin, Raumgruppe  $\bar{P}1$ ,  $a$  = 16.195(2),  $b$  = 18.249(3),  $c$  = 22.435(3) Å,  $\alpha$  = 108.20(2),  $\beta$  = 110.88(2),  $\gamma$  = 93.57(2)°,  $V$  = 5771.5(2) Å<sup>3</sup>,  $Z$  = 2,  $\rho_{\text{ber.}}$  = 1.374 g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo}_\text{Ka})$  = 7.48 cm<sup>-1</sup>. Es wurden 39919 Reflexe bei 160 K im Bereich  $\theta$  = 1.85–22.72° aufgenommen (STOE-IPDS-Diffraktometer), davon 14724 unabhängige Reflexe; 1468 Parameter wurden unter Verwendung aller Daten gegen  $F^2$  verfeinert (SHELX-97<sup>[11]</sup>). Endgültige  $R$ -Werte:  $R_1$  [ $I > 2\sigma(I)$ ] = 0.0916,  $wR_2$  (alle Daten) = 0.2321. Die Kristalle waren schlecht geformt und führten nur zu schwachen Reflexen; es wurden eine schlechte Auflösung und relativ hohe  $R$ -Werte erhalten. Ein möglicher Grund sind die ausgeprägten Fehlordnungen im Kristall. Die tert-Butylgruppen des Calixarens und die Methylengruppe des Propionitrils sind ungeordnet und konnten mit Hilfe von Distanz- und ADP-Restraints bei der Verfeinerung auf zwei Positionen festgelegt werden. Auch die kristallgebundenen Chloroform-Moleküle sind fehlgeordnet. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101179“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [7] S. M. Carrier, C. E. Ruggiero, R. P. Houser, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4889–4899, zit. Lit.
- [8] Obwohl Superoxo-Cu<sup>II</sup>-Komplexe in mehreren Fällen bei tiefer Temperatur charakterisiert wurden<sup>[3]</sup> (Beschreibung einer Röntgenstrukturanalyse z.B. bei K. Fujisawa, M. Tanaka, Y. Moro-oka, N. Kitajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12079–12080), scheinen sie bei Raumtemperatur aus Entropiegründen prinzipiell instabil zu sein. Was den Spezialfall der Komplexierung durch einen neutralen dreizähnigen N-Liganden betrifft, so sind solche Spezies als kurzelbige Zwischenstufen bei der Entstehung zweikerniger Peroxo-Addukte postuliert, aber nie nachgewiesen worden.<sup>[3, 9]</sup> Die Existenz von [Cu(X<sub>6</sub>Me<sub>3</sub>Pic<sub>3</sub>)(O<sub>2</sub>)]<sup>+</sup> in einem für diese Spezies ungünstigen thermodynamischen Gleichgewicht kann also nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sie unter den hier angewandten experimentellen Bedingungen noch nicht detektiert werden konnte.

- [9] A. D. Zuberbühler in *Bioinorganic Chemistry of Copper* (Hrsg.: K. D. Karlin, Z. Tyeklár), Chapman & Hall, New York, **1993**, S. 264–276, zit. Lit.
  - [10] a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. F. Stoddart), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; b) *Calixarenes, a Versatile Class of Macrocyclic Compounds* (Hrsg.: J. Vicens, V. Böhmer), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1991**; c) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 785–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713–745; d) C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *165*, 93–161; e) A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713–1734.
  - [11] G. M. Sheldrick, SHEXLX-97, Universität Göttingen, **1997**.

## Totalsynthese des Vancomycin- und des Eremomycin-Aglycons\*\*

David A. Evans,\* Michael R. Wood, B. Wesley Trotter,  
Timothy I. Richardson, James C. Barrow und  
Jeffrey L. Katz

Vancomycin wurde 1956 aus *Streptomyces orientalis*<sup>[1]</sup> isoliert und ist der Prototyp einer großen Familie von Antibiotika, die sich durch ein Arylglycin-reiches Heptapeptid-Aglycon auszeichnen, an das eine Reihe von Zuckerresten gebunden ist. Vielfalt wird in dieser Naturstoffgruppe sowohl durch die Variation der das Aglycon aufbauenden Aminosäuren als auch durch die Art, Position und Zahl der Zuckerkreinheiten erreicht.<sup>[2]</sup> Vancomycin wird klinisch angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Gram-positive Bakterien hervorgerufen werden, und seine Wirksamkeit gegen das Methicillin-resistente Bakterium *Staphylococcus aureus* hat Vancomycin als das Antibiotikum des letzten Ausweges gegen Infektionen dieses tödlichen Erregers etabliert.<sup>[3]</sup> Die kürzliche Entdeckung von Bakterienstämmen, die resistent gegen diese Familie von Antibiotika<sup>[4]</sup> sind, hat uns und andere<sup>[5]</sup> dazu angeregt, neue Methoden und Strategien für die Synthese jedes einzelnen Mitglieds dieser Naturstoffgruppe zu entwickeln. Hier berichten wir über die erste Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons **1** und des Eremomycin-Aglycons **2**.<sup>[6]</sup>

Zunächst konzentrierten wir uns auf die Entwicklung von grundlegenden Reaktionen zum Aufbau der Zielstrukturen. Zu den relevanten Methoden gehören die Entwicklung neuer enantioselektiver Aminosäuresynthesen<sup>[7]</sup> und neuer Makrocyclisierungen, die den Aufbau von makrocyclischen Biaryl-ethern<sup>[8]</sup> und Biaryl-enthaltenden Tripeptiden<sup>[9]</sup> ermöglichen. Bei der Synthese des Dichlorvancomycin-Analogons (Orien-

[\*] Prof. D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson,  
J. C. Barrow, J. L. Katz  
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University  
Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-495-1460  
E-mail: evans@chemistry.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

ticin C) konnte die Anwendung dieser Methoden bereits demonstriert werden.<sup>[10]</sup>

Die größte Herausforderung bei der Synthese des Vancomycin-Grundgerüsts sind die drei stereochemischen Elemente der Atropisomerie, die durch die gehinderte Rotation in den jeweiligen cyclischen Tripeptiduntereinheiten bedingt sind. Unsere neuesten Bemühungen haben sich auf die Entwicklung von Strategien konzentriert, die den kontrollierten Aufbau dieser strukturellen Merkmale während der Synthese des Vancomycin-Grundgerüsts ermöglichen. Eine ausführliche Zusammenstellung dieser Studien, die zur Synthese von Vancomycin geführt haben, enthält der nachfolgende Beitrag.<sup>[11]</sup> Diese Untersuchungen haben sowohl den allgemeinen Syntheseplan (Abb. 1) als auch die Strategien zur

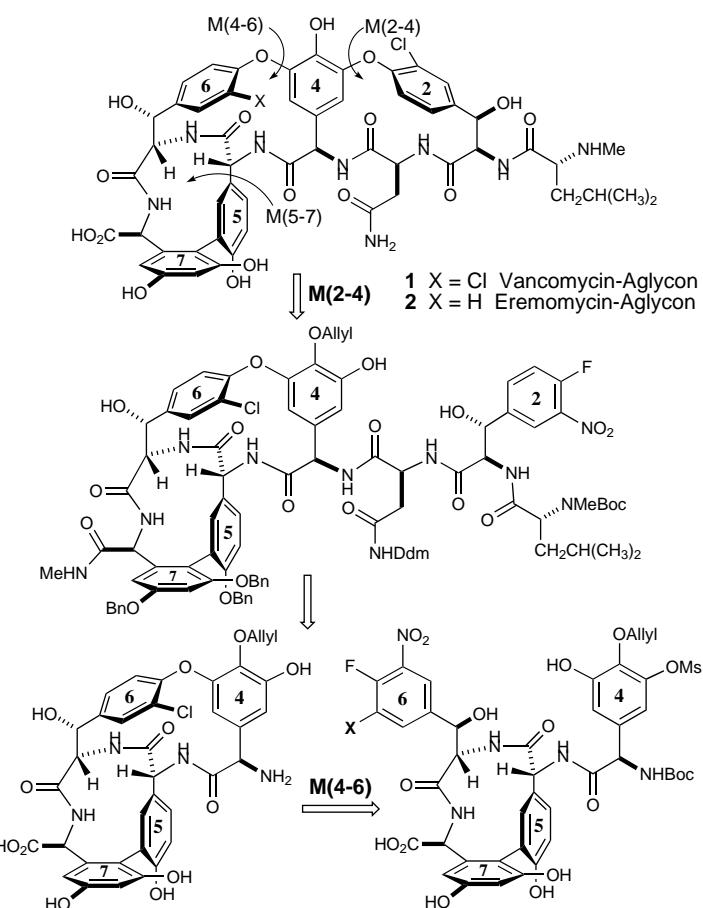


Abb. 1. Strategie zum Aufbau des Vancomycin- und des Eremomycin-Aglycons. Siehe Lit. [6] für Abkürzungen.

Kontrolle der Atropselektivität in jeder der cyclischen Tripeptiduntereinheiten, M(2–4), M(4–6) und M(5–7),<sup>[12]</sup> vorgegeben.

Die für das (4-7)-Tetrapeptid benötigten Aminosäuren wurden unter Anwendung unseres Oxazolidinon-Auxiliars synthetisiert.<sup>[7, 13]</sup> Für die Aminosäure 6 sahen wir zwei mögliche Analoga (Abb. 1, X = H, X = Cl) vor; diese könnten dank der Vielseitigkeit der Sandmeyer-Reaktion ( $\text{NO}_2 \rightarrow \text{H}$  oder  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{Cl}$ ) das gewünschte M(4-6)-Chloratropisomer unabhängig vom stereochemischen Verlauf einer auf einer  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion basierenden Makrocyclisierung liefern. Die