

- Schicht aufgrund der Verwendung von Näherungswerten für den Brechungsindex der Proteine. An eine Träger-fixierte reine Lipidmembran adsorbiert nur sehr wenig TR, wie sich aus der gemessenen Proteinoberflächenbeladung von weniger als 12 ng cm^{-2} ergibt.
- [20] Da die Einzelkanalbeitfähigkeit von OmpF ca. 0.8 nS beträgt,^[11] fließen bei einem Transmembranpotential von 10 mV durch ein Porin Ströme von 8 pA , entsprechend $10^8 \text{ Ionen s}^{-1}$.
- [21] Der berechnete kapazitive Widerstand der Schicht bleibt innerhalb der experimentellen Fehlergrenze konstant. Es wurden keine Leitfähigkeitsänderungen beobachtet, wenn man eine Träger-fixierte reine Lipidmembran mit dem R-Fragment inkubierte.
- [22] Der Einbau von OmpF in BLMs wurde nach einer Literaturmethode durchgeführt: R. Benz, *Crit. Rev. Biochem.* **1985**, *19*, 145–190. Schwarze Lipidmembranen wurden über ein Loch von 0.6 mm Durchmesser in einer Teflonfolie aus einer Lösung von 10 mg mL^{-1} Sojabohnen-Lecithin in Decan gespreitet. OmpF wurde anschließend eingebaut, indem $1 \mu\text{L}$ einer Lösung aus OmpF (0.125 mg mL^{-1}) in 1proz. Octylglucosid in der Meßzelle verdünnt und eine konstante Spannung von 250 mV angelegt wurde. Die Messungen der Stromstärke erfolgten bei einem Transmembranpotential von 50 mV (Gleichstrom). Die Titration wurde in $0.3 \text{ M NaCl}/20 \text{ mM Natriumphosphat}$ (pH 7.4) durchgeführt.
- [23] R- und TR-Proteinfragmente wurden auf mit Nitrilotriessigsäure funktionalisierten Goldoberflächen über Hexahistidin-Spacer an ihren N-Termini immobilisiert: T. A. Keller, C. Duschl, D. Kröger, A.-F. Sévin-Landais, H. Vogel, S. E. Cervigni, P. Dumy, *Supramol. Sci.* **1995**, *2*, 155–160. Man erhielt SPR-Resonanzwinkeländerungen von 0.72° bzw. 1.00° ($308 \text{ bzw. } 427 \text{ ng cm}^{-2}$). Nach Zugabe von durch Detergens solubilisiertem OmpF (das auch an anderer Stelle schon verwendet wurde)^[14] wurde bei Konzentrationen von bis zu $100 \mu\text{M}$ nur eine geringe Bindung des Proteins gemessen. Um die Packungsdichte des R-Fragments an der Phasengrenze zu verringern, wurde ein weiteres Experiment durchgeführt, bei dem 15 % der Proteine auf der Oberfläche aus TR-Fragmenten bestanden; sie waren über Histidin-Spacer in der ungeordneten T-Domäne immobilisiert.^[14] Als Folge dessen ragen die R-Segmente der TR-Fragmente aus der dichtgepackten Schicht von T-Segmenten heraus. Auf diese Weise konnten wir eine Wechselwirkung zwischen OmpF und der R-Domäne in Detergenslösung messen.
- [24] *Proceedings of the 2nd International Symposium on Miniaturized Total Analysis Systems* (Hrsg.: H. M. Widmer, E. Verpoorte, S. Barnard), AMI, Basel, **1996**.

Enantioselektive Einschlußkomplexierung von N-Nitrosopiperidinen durch Gallensäuren**

Maria Gdaniec,* Maria J. Milewska und
Tadeusz Połoński*

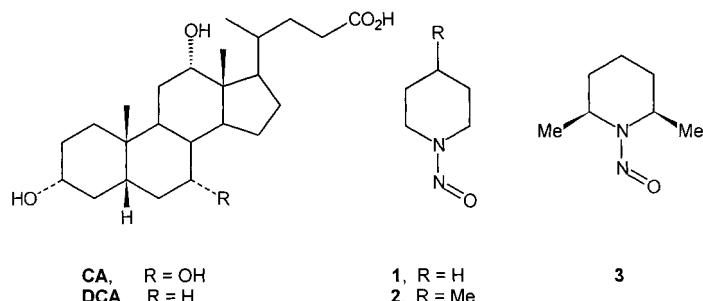
Gegenwärtig herrscht ein großes Interesse an kristallinen Einschlußverbindungen chiraler Wirtmoleküle zur chiralen Erkennung und Enantiomerentrennung von Racematen.^[1] Aufgrund ihrer Fähigkeit, verschiedene Arten von organi-

[*] Prof. Dr. M. Gdaniec
Faculty of Chemistry, A. Mickiewicz University
PL-60-780 Poznań (Polen)
Fax: (+48) 61-8658-008
E-mail: mg31@krystal.amu.edu.pl
Prof. Dr. T. Połoński, Dr. M. J. Milewska
Faculty of Chemistry, Technical University Gdańsk
PL-80-952 Gdańsk (Polen)
Fax: (+48) 58-3472-694
E-mail: tadpol@chem.pg.gda.pl

[**] Diese Arbeit wurde vom polnischen Ausschuß für wissenschaftliche Forschung unterstützt (Förder-Nr. 3T09A 09014).

schen Gastmolekülen in ihrem Kristallgitter aufnehmen zu können,^[2] scheinen die natürlich vorkommende Cholsäure (**CA**) und Desoxycholsäure (**DCA**) hierfür sehr vielversprechende Wirtmoleküle zu sein. Jedoch wurde nur von sehr wenigen erfolgreichen chiralen Trennungen durch Clathratbildung mit **CA** berichtet,^[3] und mehrere Versuche mit **DCA** als Reagens zur Racematspaltung sind fehlgeschlagen.^[3,4] Hingegen haben wir kürzlich anhand von Circular dichroismus (CD)-Messungen festgestellt, daß die **CA**- und **DCA**-Gitter konformativ flexible Moleküle, die in dem Kristall eingeschlossen sind, dazu zwingen, chirale Konformationen anzunehmen.^[5]

Im folgenden beschreiben wir die Effizienz von Gallensäuren als Reagenzien zur Racematspaltung von niedermolekularen *N*-Nitrosaminen. Die Chiralität der *N*-Nitrosopiperidine **1–3** ist einzig und allein durch die gehinderte Rotation der Nitrosogruppe bedingt.^[6] Aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Bindung zwischen den beiden Stickstoffatomen der NNO-Gruppe ist die Barriere der Rotation um die N-N-Bindung recht hoch ($23–25 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[7] Deshalb ist davon auszugehen, daß die beiden Enantiomere **2** und **3** bei Raumtemperatur für eine kurze Zeit stabil sind, sogar nach ihrer Freisetzung aus dem Wirtkristallgitter. Die Verbindungen **1–3** in optisch aktiver



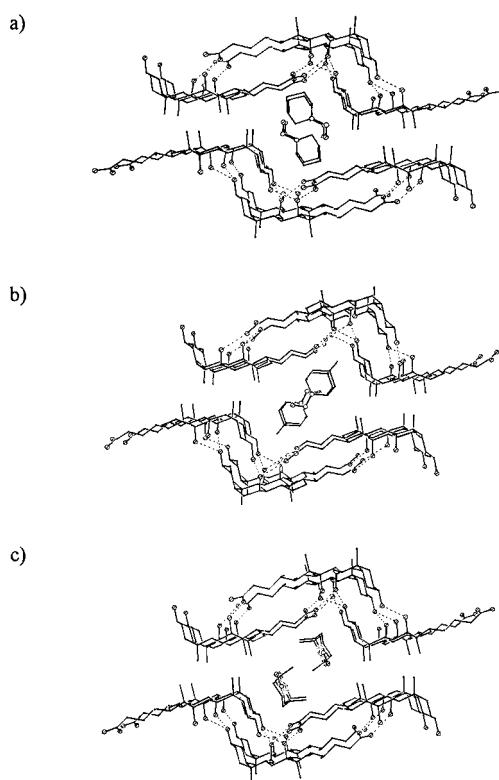
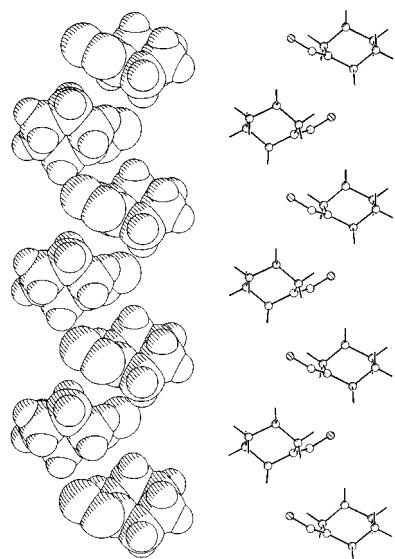
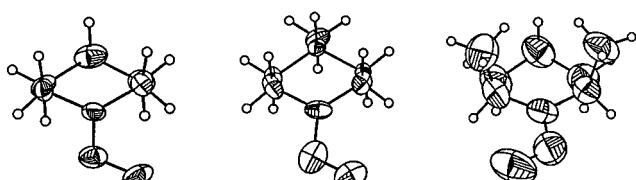
CA, R = OH
DCA, R = H

1, R = H
2, R = Me

3

Form erhalten zu können ist vom experimentellen Gesichtspunkt aus eine Herausforderung und würde sehr einfache Modelle für die Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften von *N*-Nitrosamin-Chromophoren liefern.^[8]

Die farblosen Kristalle des 1:1-Komplexes der Verbindungen **1–3** mit **CA** wurden durch Kristallisation von **CA** mit dem entsprechenden Nitrosamin erhalten. Die 2:1-**DCA**-Einschlußverbindungen wurden durch langsames Verdampfen einer Lösung von **DCA** und dem entsprechenden *N*-Nitrosopiperidin in Methanol hergestellt. Die Röntgenstrukturanalyse der **CA**-Komplexe^[9a–c,f] ergab, daß die Wirtmoleküle durch Wasserstoffbrückenbindungen zu typisch gewellten Doppelschichten angeordnet sind. Im Falle von **1-CA** befinden sich die Gastmoleküle in Kanälen vom α -Typ, wohingegen die Kanäle bei **2-CA** und **3-CA** vom β -Typ sind (Abbildung 1). Die Gastmoleküle sind in schraubenförmigen Säulen angeordnet, die sich durch den gesamten Kristall ziehen (Abbildung 2). Die Untersuchung der Daten ergab, daß entweder nur ein Enantiomer selektiv in den Wirt/Gast-Kristall eingebaut wird (**1-CA** und **2-CA**) oder ein Enantiomer bevorzugt komplexiert wird (**3-CA**) (Abbildung 3). Die absolute Konfiguration der Nitrosamin-Gastmoleküle kann aus den Kristallstrukturen der Komplexe abgeleitet werden.

Abbildung 1. Gitteranordnung von a) **1-CA**, b) **2-CA** und c) **3-CA**.Abbildung 2. Schraubenförmige Anordnung der Gastmoleküle im Kristall von **1-CA**.Abbildung 3. ORTEP-Darstellung der Gast-N-Nitrosamine **1-3** (von links nach rechts) in **1-CA**, **2-CA** bzw. **3-CA**, die die absolute Konfiguration der Nitrosamine zeigt.

Im Fall von **1-CA** und **2-CA** wurde den Gastmolekülen **1** und **2** die *pR*- (planare Chiralität) bzw. die *S*-Konfiguration zugeordnet, wohingegen im Falle von **3-CA** 72 % der Nitrosaminmoleküle in der *E*-Konfiguration vorliegen (geometrische Isomerie)^[10] und die verbleibenden 28 % in der *Z*-Konfiguration. Der Kristallstruktur von **3-CA** zufolge liegt das Gastmolekül **3** in einer Sesselkonformation vor, wobei die Methylgruppen axial angeordnet sind. Die diäquatoriale Konformation ist infolge einer starken Pseudoallyl-A^(1,3)-Spannung destabilisiert, die durch sterische Wechselwirkungen zwischen der Nitrosogruppe und den nahezu coplanaren Methylsubstituenten hervorgerufen wird.^[11] Die Bevorzugung der axialen Position der Methylgruppen in **3** wurde bereits durch ¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen in Lösung abgeleitet.^[12] Die bei 130 K gesammelten Röntgenstrukturanalysendaten für **1-DCA** und **2-DCA** deuten auf fehlgeordnete Nitrosaminmoleküle, wobei zwei enantiomere Moleküle jeweils dieselbe Seite im Kristall besetzen.^[9d-f] Nichtsdestotrotz kann die **DCA**-Matrix, wie sich bei **3-DCA** anhand des *E/Z*-Verhältnisses von 2:1 zeigt, zwischen Enantiomeren unterscheiden. Leider konnte allerdings keine Aussage hinsichtlich des bevorzugt eingeschlossenen Stereoisomers von **1** in **DCA** gemacht werden.

Die Chiralität der Gast-*N*-Nitrosopiperidine kann auch CD-spektroskopisch detektiert werden (Tabelle 1); die ent-

Tabelle 1. CD-Daten der **CA**- und **DCA**-Einschlußverbindungen.

Verb.	Medium	λ_{\max} [nm] ($[\theta]$) ^[a]
1-CA	KBr	357 (530) ^[b]
1-DCA	KBr	373 (406) ^[b]
2-CA	KBr	371 (320) ^[b]
2-CA	MeOH	350 (– 770) ^[c]
2-DCA	KBr	358 (820) ^[b]
2-DCA	MeOH	351 (360) ^[c]
3-CA	KBr	377 (– 770) ^[b]
3-CA	MeOH	350 (–) ^[c,d]
3-DCA	KBr	376 (– 1200) ^[b]
3-DCA	MeOH	350 (–) ^[c,d]

[a] Molekulare Elliptizität in $\deg \text{cm}^2 \text{dmol}^{-1}$. [b] Angenäherter Wert, der unter Berücksichtigung der Gewichtsanteile (KBr-Dichte 2.75 g cm^{-3}) erhalten wurde. [c] Sofort nach der Auflösung gemessen. [d] Nur das CE-Signal kann bestimmt werden.

sprechenden Spektren können sowohl von festen Proben (KBr-Preßlinge;^[13] Abbildung 4) als auch von Lösungen (Abbildung 5) erhalten werden. Solche Messungen sind möglich, da die $n-\pi^*$ -Bande von Nitrosamin bei 370 nm außerhalb des Absorptionsbereichs der Gallensäuren liegt. Die Carboxygruppe absorbiert bei ca. 210 nm, und somit sind der **CA**- und der **DCA**-Wirt bei längeren Wellenlängen transparent. Die CD-Spektren von **2-CA** und **2-DCA** in Methanol zeigen einen mäßig starken Cotton-Effekt (CE) bei 350 nm, der bei Raumtemperatur aufgrund der langsamen N-N-Rotation allmählich abnimmt und nach ca. 4 h verschwindet (Abbildung 5). Das Nitrosamin **3** racemisiert wesentlich schneller als **2**, da die Energiebarriere der N-N-Rotation bedeutend kleiner ist ($18.9 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[7b] Daher verschwindet der Circulardichroismus von **2-CA** und **3-DCA** in Lösung wenige Minuten nach ihrer Auflösung. Ungeachtet

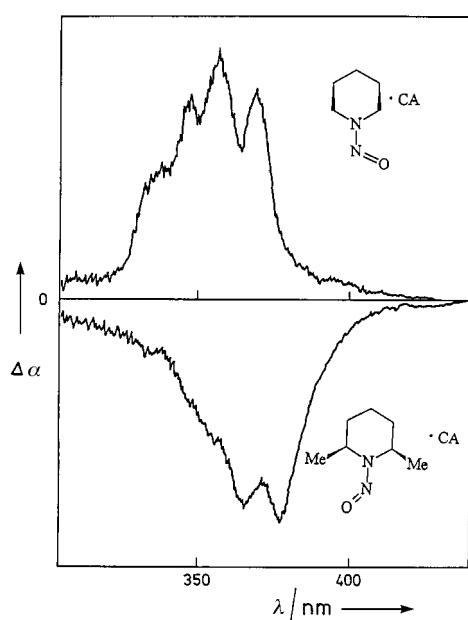


Abbildung 4. Festkörper-CD-Spektren von **1-CA** und **3-CA** (KBr).

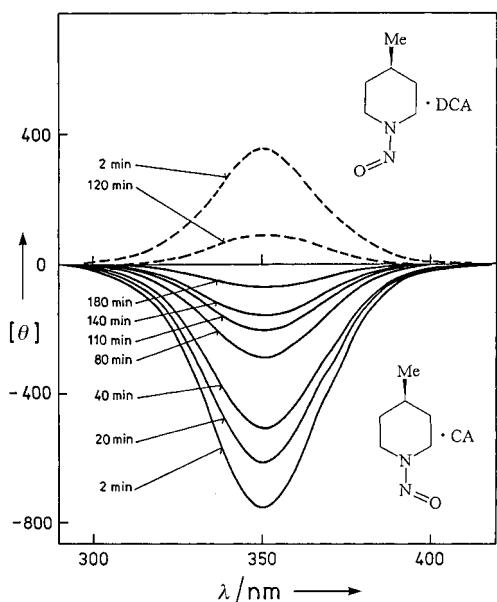


Abbildung 5. Abnahme des CD-Signals von **2-DCA** (gestrichelte Linien) und von **2-CA** (durchgezogene Linien) in MeOH bei 22°C.

dessen kann das negative CD-Signal sofort nach der Auflösung eindeutig detektiert werden. Im Falle von **1** wird die Racemisierung nicht nur durch die Rotation der Nitroso-gruppe verursacht, sondern auch durch die Inversion des Piperidinrings. Die Energiebarriere des zweiten Prozesses ist viel niedriger (weniger als 6 kcal mol⁻¹)^[14] als die des ersten, weshalb der Circulardichroismus von **1-CA** nicht in Lösung bei Raumtemperatur beobachtet werden kann, sondern nur im festen Zustand. Die CD-Spektren der **CA**- und **DCA**-Komplexe mit **1** und **2** in KBr zeigen positive CE-Signale bei 370 nm, wohingegen die von **3** (Abbildung 5) durch negative CE-Signale gekennzeichnet sind. Auf den ersten Blick mag es erstaunlich scheinen, daß die CD-Spektren von **2-CA** in

Lösung und im festen Zustand das entgegengesetzte Signal des $n-\pi^*$ -Cotton-Effekts zeigen, während **2-DCA**, **3-CA** und **3-DCA** sowohl im festen als auch im flüssigen Zustand das gleiche CD-Signal geben. Allerdings ist bekannt, daß das Nitrosamin-CD-Signal extrem empfindlich ist gegenüber jeglicher Abweichung von der Planarität des Chromophors.^[15] Eine immanente Chiralität der verzerrten NNO-Gruppe könnte sich in einem starken Beitrag zum CE-Signal äußern, welcher oft den Beitrag der asymmetrisch angeordneten Substituenten überwiegt und das CE-Signal maßgeblich bestimmt.^[16] In der Tat zeigen die Kristallstrukturdaten kleine Abweichungen von der Planarität der Nitrosamingruppe in **1-CA** und **2-CA**, wie anhand der zugehörigen Torsionswinkel deutlich wird: C(2)-N-N-O 175.6(5)[°] (**1-CA**), 175.5(4)[°] (**2-CA**); C(6)-N-N-O – 3.2(9)[°] (**1-CA**) und 8.3(7)[°] (**2-CA**). Diese Abweichungen sind offensichtlich den Stapelkräften in den Einschlußkristallen zuzuschreiben und in Lösung weniger ausgeprägt. Aus diesen Gründen sind konfigurative Zuordnungen anhand von Festkörper-CD-Messungen nicht zuverlässig. Dagegen kann die absolute Konfiguration des Gastmoleküls leicht anhand der Spektren in Lösung vorhergesagt werden. Dies ist besonders wichtig für die **DCA**-Komplexe; die Daten in Tabelle 1 zeigen, daß **CA** bevorzugt das *R*-Enantiomer von **2** und das *E*-Enantiomer von **3** als Clathrat einschließt.

Ein eingegangen am 7. Juli 1998 [Z 12109]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 392–395

Stichwörter: Chiralität • Circulardichroismus • Einschlußverbindungen • Festkörperstrukturen

- [1] a) F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 43–69; b) F. Toda, *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: G. W. Gokel), JAI, London, **1992**, S. 141–191; c) F. Toda in *Inclusion Compounds*, Vol. 4 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1991**, S. 126–187; d) G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 728–729.
- [2] M. Miyata, K. Sada, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: D. D. MacNicol, F. Toda, R. Bishop), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 147–176.
- [3] a) M. Miyata, M. Shibakami, K. Takemoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 655–656; b) K. Miki, N. Kasai, M. Shibakami, K. Takemoto, M. Miyata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1757–1759.
- [4] H. Sobotka, A. Goldberg, *Biochem. J.* **1932**, *26*, 905–909.
- [5] M. Gdaniec, T. Pogoński, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7353–7354.
- [6] H. Völter, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1251–1254.
- [7] a) J. D. Cooney, S. K. Brownstein, J. W. ApSimon, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3028–3036; b) R. K. Harris, T. Pryce-Jones, F. J. Swinbourne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 476–482.
- [8] T. Pogoński, M. J. Milewska, A. Katrusiak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11410–11417, zit. Lit.
- [9] Röntgenstrukturanalysen: KUMA-KM-4-Diffraktometer, Lorentz- und Polarisationskorrekturen, keine Absorptionskorrekturen, die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELXS-86) gelöst und mit der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode gegen F^2 (SHELXL-93) verfeinert. a) Kristallstrukturdaten von **1-CA**: $C_{24}H_{40}O_5 \cdot C_5H_{10}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.3 \times 0.07$ mm, $T = 100$ K, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 13.268(4)$, $b = 7.909(2)$, $c = 13.818(4)$ Å, $\beta = 106.03(2)$ °, $V = 1393.6(7)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.246$ g cm⁻³, $\mu = 0.086$ mm⁻¹, Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 48$ ° gesammelt (θ - 2θ -Scan). Die Struktur wurde mit 2058 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 334 Verfeine-

rungsparameter; $R_1 = 0.044$, $wR_2 = 0.102$, GOF = 1.102 für 1691 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.106$, $wR_2 = 0.141$, GOF = 1.281 für alle 2376 unabhängigen Reflexe). b) Kristallstrukturdaten von **2-CA**: $C_{24}H_{40}O_5 \cdot C_6H_{12}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.2 \times 0.07$ mm, $T = 100$ K, Raumgruppe $P2_1$, $a = 12.353(2)$, $b = 7.675(1)$, $c = 16.359(4)$ Å, $\beta = 111.09(2)^\circ$, $V = 14471(5)$ Å 3 , $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.232$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.085$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 52^\circ$ gesammelt (θ - 2θ -Scan). Die Struktur wurde mit 2823 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 343 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.043$, $wR_2 = 0.110$, GOF = 1.051 für 2425 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.076$, $wR_2 = 0.125$, GOF = 1.084 für alle 3066 unabhängigen Reflexe). c) Kristallstrukturdaten von **3-CA**: $C_{24}H_{40}O_5 \cdot C_7H_{14}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.2 \times 0.1$, $T = 293$ K, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 12.754(3)$, $b = 7.881(2)$, $c = 16.355(3)$ Å, $\beta = 111.97(3)^\circ$, $V = 1524.5(6)$ Å 3 , $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.200$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.655$ mm $^{-1}$, Cu $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54178$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 140^\circ$ gesammelt (θ - 2θ -Scan). Die Struktur wurde mit 2534 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 343 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.041$, $wR_2 = 0.111$, GOF = 1.077 für 2340 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.052$, $wR_2 = 0.122$, GOF = 1.084 für alle 2639 unabhängigen Reflexe). Die Gast-*N*-Nitrosogruppe ist in zwei Positionen fehlgeordnet. Unverändert blieben die Abstände 1–2 und 1–3, sowie die Planarität für die *N*-Nitrosaminogruppe während der Verfeinerung. d) Kristallstrukturdaten von **1-DCA**: $2C_{24}H_{40}O_4 \cdot C_5H_{10}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.45 \times 0.2$ mm, $T = 130$ K, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 26.730(4)$, $b = 13.228(2)$, $c = 13.971(4)$ Å, $V = 4346(2)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.209$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.081$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 48^\circ$ gesammelt (ω - θ -Scan). Die Struktur wurde mit 4345 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 530 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.056$, $wR_2 = 0.132$, GOF = 1.070 für 3459 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.080$, $wR_2 = 0.148$, GOF = 1.073 für alle 4347 unabhängigen Reflexe). Das Gastmolekül war über drei Positionen fehlgeordnet. Es wurde isotrop als starrer Körper mit der molekularen Geometrie von **1** in **1-CA** verfeinert. Summe der Besetzungszahl wurde zu 1.00 (0.55(1) (*pR*-Isomer) sowie 0.30(1) und 0.15(1) (*pS*-Isomer)) verfeinert. e) Kristallstrukturdaten von **3-DCA**: $2C_{24}H_{40}O_4 \cdot C_7H_{14}N_2O$, Kristallgröße $0.4 \times 0.2 \times 0.2$ mm, $T = 130$ K, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 26.845(5)$, $b = 13.583(3)$, $c = 14.001(3)$ Å, $V = 5105(2)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.206$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.080$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 48^\circ$ gesammelt (ω - θ -Scan). Die Struktur wurde mit 3661 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 539 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.059$, $wR_2 = 0.147$, GOF = 1.013 für 2496 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.176$, $wR_2 = 0.200$, GOF = 1.094 für alle 4485 unabhängigen Reflexe). Das Gastmolekül wurde anisotrop verfeinert, aber Störungen wurden wegen schwacher molekularer Geometrie, Form des Ellipsoids und großer Restpeaks nahe dem *N*-Nitrosoatom angenommen. Deswegen wurde die Geometrie des Gastes der von **3** im Komplex **3-CA** angepaßt. Daraufhin wurde das Gastmolekül isotrop als starrer Körper verfeinert. Summe der beiden Besetzungszahlen des Gastmoleküls wurde auf 1.0 festgelegt. Die Besetzungszahlen des *E*-angereicherten Stereoisomers wurde auf 0.67(1) verfeinert. f) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101943 – CCDC-101947“ 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).

- [10] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 1137–1138.
- [11] a) F. Johnson, S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5492–5493; b) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413; c) M. Gdaniec, M. J. Milewska, T. Połoniski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7411–7418.
- [12] a) Y. L. Chow, C. J. Colon, J. N. S. Tam, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2821–2825; b) R. R. Fraser, T. B. Grindley, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *4169*–4172; c) R. R. Fraser, T. B. Grindley, S. Passannanti, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2473–2480.
- [13] Eine Mischung aus 5 mg Komplex und 300 mg KBr wurde zerrieben und zu einer Scheibe mit einem Radius von 10 mm gepreßt. Von der Scheibe wurden jeweils nach Drehung um die optische Achse mehrere

CD-Spektren aufgenommen, um die Reproduzierbarkeit der Spektren zu gewährleisten. Für experimentelle Details siehe auch: a) R. Kuroda, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 433–436; b) K. Rasmussen, N. Ch. P. Hald, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1982**, *36*, 549–554.

- [14] L. Lunazzi, D. Macciantelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 604–609.
- [15] a) G. V. Shustov, A. V. Kachanov, G. K. Kadorkina, R. G. Kostyanovsky, A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8257–8262; b) G. V. Shustov, A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 928–934.
- [16] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 380; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 363–377.

Totalsynthese von (–)-Strychnin über den Wieland-Gumlich-Aldehyd**

Daniel Solé, Josep Bonjoch,* Silvina García-Rubio, Emma Peidró und Joan Bosch*

Strychnin, das berühmteste *Strychnos*-Alkaloid,^[1] ist ein seit langem bekannter Naturstoff. Seine komplexe heptacyclische Struktur, die aus nur 24 Gerüstatomen besteht und sechs benachbarte asymmetrische Zentren enthält, von denen sich fünf im zentralen Cyclohexanring befinden, stellt für Chemiker eine ständige präparative Herausforderung dar.^[2] Nachdem die klassische Totalsynthese von Strychnin, eine Pionierleistung von Woodward et al.,^[3] annähernd 40 Jahre lang die einzige Synthese geblieben war, haben in jüngerer Zeit fünf Arbeitsgruppen neue Totalsynthesen dieses Alkaloids veröffentlicht, die entweder über Isostrychnin^[4] oder über den Wieland-Gumlich-Aldehyd^[5] verlaufen. Allerdings gelang nur in einem Fall die enantioselektive Totalsynthese des natürlichen Enantiomers, (–)-Strychnin.^[5c] Diese elegante enantioselektive Synthese von Overman et al. nutzt die Doppelstrategie aus kationischer Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung zum Aufbau des Alkaloid-Grundgerüstes und steigerte die Gesamtausbeute – bei fast gleicher Stufenzahl wie die Synthese von Woodward et al. – um den Faktor 10⁵.

Als bisherigen Höhepunkt unserer Untersuchungen zur Synthese von *Strychnos*-Alkaloiden^[6] beschreiben wir hier eine neue Synthese von (–)-Strychnin. Sie verläuft über den Wieland-Gumlich-Aldehyd und geht von Cyclohexan-1,3-dion aus. Diese Verbindung bildet den zentralen E-Ring von Strychnin,^[7] von dem aus der Pyrrolidin-, Piperidin- und Indolinring nacheinander in drei unterschiedlichen Phasen aufgebaut werden. Diese Strategie hat sich bei der Synthese

[*] Prof. Dr. J. Bonjoch, Prof. Dr. J. Bosch, Dr. D. Solé, Dr. S. García-Rubio, E. Peidró
Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy
University of Barcelona
Av. Joan XXIII s/n, E-08028 Barcelona (Spanien)
Fax: (+34) 93-4021896
E-mail: bonjoch@farmacia.far.ub.es

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT, Spanien, (Projekte PB94-0214 und PB97-0877) und vom DGEU, Katalonien, (1997SGR-0018 und 1997SGR-00166) gefördert.