

- [7] a) F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 428; PSEUROT, QCPE-Programm Nr. 463, Department of Chemistry, Universität Leiden, Niederlande, **1989**; b) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [8] a) E. Diez, J. S. Fabian, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* **1989**, *68*, 49; b) L. A. Donders, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 556; c) C. Altona, J. H. Ippel, A. J. A. W. Hoekzema, C. Erkelens, G. Groesbeek, L. A. Donders, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 564; d) J. van Wijk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] a) M. M. Dhingra, A. Saran, *Biopolymers* **1982**, *21*, 859; b) P. P. Lankhorst, C. A. G. Haasnoot, C. Erkelens, C. Altona, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1984**, *1*, 13870; c) M. J. J. Blommers, D. Nanz, O. Zerbe, *J. Biomol. NMR* **1994**, *4*, 595.
- [10] a) W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Tenkolsky, W. T. Vatterling, *Numerical recipes (Fortran version)*, Cambridge University Press, New York, **1999**; b) M. M. W. Mooren, S. S. Wijnga, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, C. W. Hilbers, *Nucleic Acids Res.* **1994**, *22*, 2658; c) J. Plavec, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1995**, *36*, 1949.
- [11] Siehe Lit.[1a], S. 93–96, und dort zitierte Literatur über den anomeren Effekt im Zucker-Phosphat-Rückgrat über das 3'-O-P-O-Esterfragment hinweg.
- [12] Die energetische Stabilisierung entweder durch *gauche*- oder durch anomere Effekte, die in der Wechselwirkung zwischen den beteiligten Donor- und Acceptororbitalen zum Ausdruck kommt, ist direkt proportional zum Quadrat der Überlappung zwischen den Donor- und Acceptororbitalen (d.h.  $S^2$ ) sowie umgekehrt proportional zu ihren Energieunterschieden (Stabilisierung durch AE oder  $GE = S^2/\Delta E$ ).<sup>[2a,b,j,3a,4]</sup> Wenn das Aglycon an N7 protoniert ist (Abbildung 3 A), sind die Pseudorotamere des *N*-Typs bevorzugt wegen der Verstärkung des anomeren Effekts bezüglich O4'-C1'-N9; dies zeigt sich anhand der Überlappung zwischen dem  $1n_{sp^2}(p-Typ)$ -Orbital eines der freien Elektronenpaare an O4' und dem antibindenden Orbital der C1'-N9-Bindung ( $\sigma_{C1'-N9}^*$ ). Dies wird durch eine Newman-Projektion veranschaulicht (Abbildung 3 a); Orbitale von O4' mit freiem Elektronenpaar (höhere Energie:  $1n_{sp^2}(p-Typ)$ , niedrigere Energie:  $2n_{sp^2}(s-Typ)$ ) und die  $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Überlappung stabilisieren die Zucker des *N*-Typs gegenüber solchen des *S*-Typs. Bei einem Zucker des *N*-Typs sind  $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Wechselwirkungen möglich aufgrund einer fast antiperiplanaren Orientierung von  $1n_{sp^2}(p-Typ)$  in Bezug auf die C1'-N9-Bindung ( $\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O4'-C1'-N9) \approx 159^\circ$ ), die vorhanden ist, wenn das Aglycon pseudoaxial steht. Dagegen sind sie viel schwächer, wenn das Aglycon in den Zuckern des *S*-Typs pseudoäquatorial steht, und zwar aufgrund einer relativ starken Abweichung von der Antiperiplanarität, worauf kleinere  $\Phi$ -Werte hindeuten ( $\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O4'-C1'-N9) \approx 128^\circ$ ). Andererseits sind die Pseudorotamere des *S*-Typs im neutralen Zustand (Abbildung 3 B) wegen des Fehlens eines anomeren Effekts bezüglich O4'-C1'-N9 sowie wegen der Stabilisierung durch den O3'-C3'-C4'-O4'-*gauche*-Effekt (d.h. die Überlappung von  $\sigma_{C3'-H3'}$  mit  $\sigma_{C4'-O4'}^*$ ) bevorzugt. In der Newman-Projektion (Abbildung 3 b) zeigt sich die effizienteste Überlappung der besten Donor- ( $\sigma_{C3'-H3'}$ ) und der besten Acceptororbitale ( $\sigma_{C4'-O4'}^*$ ) durch eine Bevorzugung der *gauche*-Orientierung (kleinerer Wert für  $\Phi(\sigma_{C3'-H3'}-C3'-C4'-\sigma_{C4'-O4'}^*) = -45^\circ$ ) im Zucker des *S*-Typs gegenüber dem *trans*-Konformer (höherer Wert von  $\Phi(\sigma_{C3'-H3'}-C3'-C4'-\sigma_{C4'-O4'}^*) = -110^\circ$ ) beim Zucker des *N*-Typs. Somit erfolgt bei der Konformation des *S*-Typs eine Verringerung der Ladungsdichte am freien Elektronenpaar von O3' ( $1n_{sp^2}(p-Typ)$ ) aufgrund seiner maximalen Wechselwirkung mit  $\sigma_{C4'-O4'}^*$  (vermutlich ist bei diesem Vorgang eine Kombination von Throughbond- und Through-space-Effekten beteiligt), wodurch der anomere Effekt bezüglich O3'-P3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> im *S*/ $\epsilon^-$ -Zustand geschwächt wird. Wegen der  $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Überlappung (Abbildung 3 A) ist das freie Elektronenpaar von O4' in der Konformation des *N*-Typs stärker delokalisiert, und dadurch gelangt das O3'-C3'-C4'-O4'-Fragment in die *trans*-Orientierung, weshalb der *gauche*-Effekt nicht zu greifen vermag (das Umgekehrte gilt, wenn der anomere Effekt in der Konformation des *S*-Typs geschwächt wird, Abbildung 3 B). Da der 3'-*gauche*-Effekt in der Zuckerkonformation des *N*-Typs nicht voll zur Geltung kommt, ist die Ladungsdichte am freien Elektronenpaar von O3' ( $1n_{sp^2}(p-Typ)$ , O3') vollständig verfügbar für die Donorwirkung und die Wechselwirkung mit dem antibindenden  $\sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbital über den anomeren Effekt (AE(O3'-P3'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))<sup>[3a,11]</sup>, wenn sich C3'-

O3' in der  $\epsilon^-$ , O3'-P3' in der  $\zeta^-$ - und P3'-O5' in der  $\alpha^-$ -Konformation befinden. Die Newman-Projektion (Abbildung 3 c) zeigt, daß die Überlappung zwischen den O3'-Orbitalen mit freiem Elektronenpaar und dem  $\sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbital ( $n_{O3'} \rightarrow \sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbitalmischung)  $\epsilon^+$  gegenüber  $\epsilon^-$  stabilisiert. Dies ist nicht nur auf eine antiperiplanare Orientierung von  $1n_{sp^2}(p-Typ)$  in Bezug auf die P3'-O(Ester)-Bindung zurückzuführen, da  $\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O3'-P3'-OCH_2CH_3)$  in beiden Fällen fast gleich ist, sondern im wesentlichen auf die größere Elektronendichte, die an  $n_{O3'}$  verfügbar ist und sich aus dem Fehlen eines 3'-GE im Zucker des *N*-Typs ergibt. Die zum Aufbau der Modellstruktur der Konformationen *N*,  $\epsilon^+$ ,  $\zeta^-$ ,  $\alpha^-$  sowie *S*,  $\epsilon^-$ ,  $\zeta^-$ ,  $\alpha^-$  von **1** und zum Zeichnen der Newman-Projektionen verwendeten Konformationsparameter sind in Tabelle S6 in den Hintergrundinformationen angegeben.

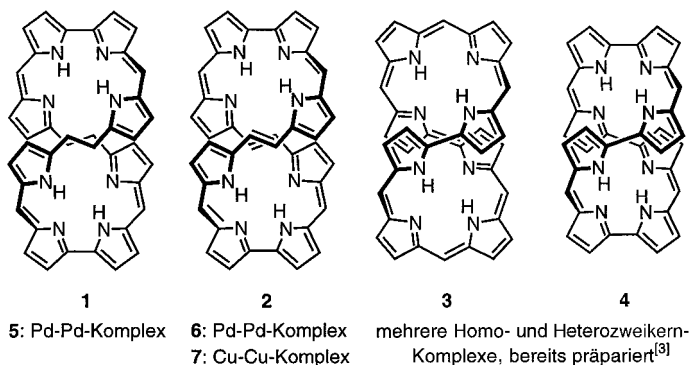
- [13] a) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, H. P. M. de Leeuw, C. Altona, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 576; b) H. Rosemeyer, G. Tóth, B. Golankiewicz, Z. Kazimierzczuk, W. Bourgeois, U. Kretschmer, H. P. Muth, F. Seela, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5784.

## Cyclooctapyrrole mit 8er-Konformation: Enantiomerentrennung und Bestimmung der absoluten Konfiguration eines zweikernigen Metallkomplexes\*\*

Andreas Werner,\* Martin Michels, Lars Zander, Johann Lex und Emanuel Vogel\*

Professor Karl Schlögl zum 75. Geburtstag gewidmet

Cyclooctapyrrole (Octaphyrine), von denen die Verbindungen **1–4** (jeweils Hexadecaethyl-derivate, Schema 1) repräsentative Vertreter sind, entwickelten sich als eine uner-



Schema 1. Die 8-förmigen Liganden **1–4**.

[\*] Prof. Dr. A. Werner<sup>[†]</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität  
Währinger Straße 38, A-1090 Wien (Österreich)

Prof. Dr. E. Vogel, Dr. M. Michels, Dr. L. Zander, Dr. J. Lex  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Greinstraße 4, D-50939 Köln  
Fax: (+49) 221-470-5057  
E-mail: emanuel.vogel@uni-koeln.de

[†] Verstorben am 23. August 1999.

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

wartete Seitenlinie unserer Forschung über Porphyrin- und Corrolisomere.<sup>[1]</sup> Es war im Verfolg der Synthese des nach wie vor hypothetischen *trans*-Corrphycens, daß sich uns ein ausbaufähiger Zugang zu derartigen Polypyrrol-Makrocyclen und potentiellen Liganden erschloß. Wie wir fanden, entstehen Cyclooctapyrrole als – in vielen Fällen dominierende – Konkurrenzprodukte zu Cyclotetrapyrrolen (Porphyrinisomeren, Corrolen, Porphyrinen-(1.0.1.0) und anderen), wenn zwei geeignet funktionalisierte Dipyrrolkomponenten, von denen zumindest eine ein Bipyrrolderivat sein muß, einer säurekatalytischen Kondensation nach MacDonald<sup>[2]</sup> unterworfen werden.

Fielen **1**, **3** und **4** (**2** geht aus **1** durch Dehydrierung hervor) anfänglich nur in geringen Mengen an, so lassen sich diese Makrocyclen bei Ersatz der Säure- durch BF<sub>3</sub>-Katalyse<sup>[4]</sup> nunmehr in Ausbeuten von 40, 42 bzw. 25 % und damit in präparativem Maßstab gewinnen (die Cyclotetrapyrrol-Bildung ist bei **1**, **3** und **4** völlig unterdrückt).

Alle bisher bekannten Cyclooctapyrrole zeichnen sich geometrisch dadurch aus, daß sie – analog Sesslers Cyclodecapyrrol Turcasarin<sup>[5]</sup> – in Lösung und (soweit Strukturanalysen verfügbar) auch im Kristall in einer chiralen, zwei gleichsinnige Helices (*P,P* bzw. *M,M*)<sup>[6]</sup> enthaltenden 8er-Konformation vorliegen, die, hinreichend eingeschränkte Beweglichkeit vorausgesetzt, eine Trennung der Enantiomere erwarten läßt. Sowohl **2** und dessen – laut Molekülmodell – weniger starres Tetrahydroderivat **1** als auch **3** sind aussichtsreiche Kandidaten für eine Enantiomerentrennung, denn aufgrund der Beobachtung, daß die Diastereotopie der Ethyl-CH<sub>2</sub>-Protonen selbst in den bei höherer Temperatur aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **1–3** erhalten bleibt, kann auf eine Inversionsbarriere der 8er-Schleife von mindestens 85 kJ mol<sup>-1</sup> geschlossen werden.<sup>[1a]</sup> Demgegenüber wird **4** durch die NMR-Studie und theoretische Berechnungen<sup>[7]</sup> als ein bereits bei Raumtemperatur dynamisches Molekül ausgewiesen, bei dem daher keine Chance bestehen dürfte, stabile Enantiomere zu erhalten.

Die Cyclooctapyrrole **1–4** erscheinen prädestiniert, zweikernige Metallkomplexe zu bilden, da die schleifenförmige Konformation dieser Makrocyclen zwei strukturell identische, helicale N<sub>4</sub>-Cavitäten aufweist. Enantiomere derartiger Komplexe, die als Folge der mit dem Einbau von Metallionen verbundenen Versteifung des Moleküls gegen Racemisierung vermutlich generell sehr stabil sind, beanspruchen als mögliche Modelle für zweikernige Metalloenzyme<sup>[8]</sup> und als potentielle Katalysatoren für die asymmetrische Synthese Interesse.<sup>[9]</sup> In vorliegender Studie wurde daher an den Verbindungen **1** und **2** sowie an deren jüngst erhaltenen Palladium- und Kupferkomplexen **5–7** exemplarisch versucht, Enantiomerentrennungen zu bewerkstelligen. Über den Erfolg dieser Bemühungen wird hier berichtet. Ehe auf die Trennungen als solche näher eingegangen wird, seien die bisher noch ausstehenden Röntgenstrukturanalysen<sup>[10]</sup> von **1** und **2** nachgetragen und die genannten Metallkomplexe dieser Liganden vorgestellt.

Der Analyse zufolge weisen die Molekülgerüste der Cyclooctapyrrole **1** und **2** die schon aus NMR-Untersuchungen abgeleitete 8er-Konformation auf (Abbildung 1a bzw. 1b). Wie man anhand der Seitenansicht von **2** (Abbildung 1c)

erkennt, sind die vier Dipyrreineinheiten jeweils annähernd planar, so daß die helicale Konformation der beiden Tetrapyrrol-Substrukturen vorwiegend auf Torsionen der Bipyrrol-C-C-Einfachbindungen (NCC'N'-Torsionswinkel:  $\Phi = 30^\circ$ ) zurückzuführen ist.

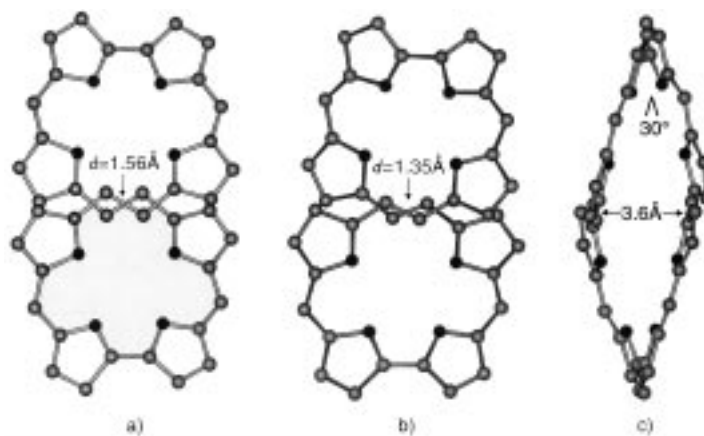


Abbildung 1. Strukturen von **1** und **2** im Kristall der Racemate: a) Aufsicht von **1**; b) Aufsicht und c) seitliche Ansicht von **2**. Die Ethylgruppen wurden der Übersicht wegen weggelassen.

Die Fähigkeit der Cyclooctapyrrole **1** und **2**, zweikernige Chelate zu bilden, konnte durch die Präparation der homozweikernigen Palladium(II)-Komplexe **5** und **6** sowie des Kupfer(II)-Komplexes **7** bestätigt werden<sup>[11]</sup> (siehe *Experimentelles* sowie Tabelle 1). Röntgenstrukturanalysen<sup>[10]</sup> der Komplexe **6** und **7** machen sichtbar, daß bei Inkorporation von zwei Pd<sup>II</sup>- bzw. Cu<sup>II</sup>-Ionen in die beiden N<sub>4</sub>-Cavitäten von **2** die Molekülsymmetrie zwar erhalten bleibt, es jedoch zu markanten Konformationsänderungen des Ligandengerüsts kommt (Abbildung 2, den Palladiumkomplex **6** betreffend; gilt analog auch für **7**). Die intramolekularen Abstände der

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Metallkomplexe **5–7**. <sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz; <sup>13</sup>C-NMR: 75.5 MHz; IR: CsI; UV/Vis: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**5**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 6.24 (s, 4H, H-9,20,29,40), 3.83/3.72 (AA'BB'-System, 8H, H-14,15,34,35), ABX<sub>3</sub>-Systeme: 2.43/2.36/1.09 (20H, H-2a,b,7a,b,22a,b,27a,b), 2.41/2.39/1.03 (20H, H-3a,b,6a,b,23a,b,26a,b), 2.35/2.26/1.01 (20H, H-11a,b,18a,b,31a,b,38a,b), 2.16/2.01/0.96 (20H, H-12a,b,17a,b,32a,b,37a,b); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 165.86, 149.95, 149.19, 138.61, 135.36, 131.52, 131.25, 128.25, 120.05, 29.30, 18.39, 17.90, 17.68, 17.39, 17.39, 17.21, 16.74, 15.21; IR:  $\tilde{\nu}$  = 2963, 2929, 2869, 1587, 1302, 1196, 1107, 1012, 997, 952, 871 cm<sup>-1</sup>; UV/Vis:  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 441 (72200), 543 (57400), 652 (19100); MS (FAB):  $m/z$  (%): 1282 (100) [M<sup>+</sup>]

**6**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/Thiophenol, 298 K):  $\delta$  = 6.99 (s, 4H, H-9,20,29,40), 6.88 (s, 4H, H-14,15,34,35), ABX<sub>3</sub>-Systeme: 2.70/1.22 (20H, H-2a,b,7a,b,22a,b,27a,b), 2.70/1.28 (20H, H-11a,b,18a,b,31a,b,38a,b), 2.66/1.18 (20H, H-3a,b,6a,b,23a,b,26a,b), 2.38/0.91 (20H, H-12a,b,17a,b,32a,b,37a,b); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/Thiophenol, 298 K):  $\delta$  = 162.06, 150.30, 145.11, 140.10, 139.65, 135.27, 134.18, 130.80, 130.00, 118.97, 11.84, 11.68, 17.98, 17.91, 17.63, 17.35, 17.00, 14.28; IR:  $\tilde{\nu}$  = 2961, 2929, 2868, 1587, 1279, 1195, 1012, 955, 876, cm<sup>-1</sup>; UV/Vis:  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 281 (27000), 355 (37700), 396 (32500), 559 (60000), 654 (166000); MS (FAB):  $m/z$  (%): 1278 (100) [M<sup>+</sup>]

**7**: IR:  $\tilde{\nu}$  = 2962, 2928, 2868, 1587, 1387, 1287, 1188, 1012, 955, 876 cm<sup>-1</sup>; UV/Vis:  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 359 (47000), 594 (70000), 638 (246000); MS (FAB):  $m/z$  (%): 1192 (100) [M<sup>+</sup>]

Von **5–7** liegen korrekte C,H,N-Analysen vor.

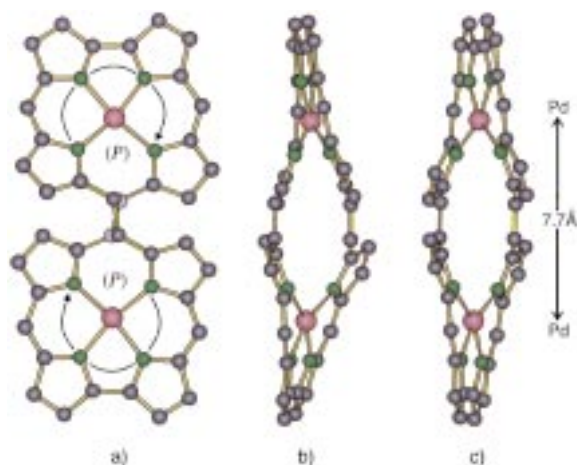


Abbildung 2. Struktur des  $(P,P)$ -konfigurierten Enantiomers des Palladiumkomplexes **6** (1. Eluat) im Kristall des Enantiomers: a) Aufsicht und b) seitliche Ansicht. Struktur des  $(P,P)$ -konfigurierten Enantiomers von **6** im Kristall des Racemats: c) seitliche Ansicht. Die Ethylgruppen wurden der Übersicht wegen weggelassen.

Metallzentren von **6** (7.70 Å) und **7** (7.48 Å) lassen keine ausgeprägten Intermetall-Wechselwirkungen erwarten. Dementsprechend leitet sich aus der magnetischen Suszeptibilität von **7** ein temperaturunabhängiges effektives magnetisches Moment ab, dessen Werte sich einem Modell mit zwei praktisch ungekoppelten Kupfer(II)-Zentren anpassen lassen.<sup>[12]</sup>

Die zunächst in Angriff genommene Enantiomerentrennung des Cyclooctapyrroliganden **2** gelang an einer analytischen HPLC-Säule (4.6 × 250 mm) mittels kommerziell erhältlichem Chiralcel OD (mit Cellulosetris(3,5-dimethylphenylcarbammat) (CDMPC) beschichtetes Kieselgel) der Firma DAICEL.<sup>[13]</sup> Die zur Messung der Circular dichroismus (CD)-Spektren der Enantiomere von **2** verwendeten Proben gewannen man auf die Weise, daß 200-µL-Volumina einer gesättigten Lösung des Racemats im Laufmittel auf die analytische Säule aufgetragen und getrennt wurden (Trennfaktor  $\alpha = 2.28$ ; Tabelle 2). Daß die Racematspaltung erfolgreich verlief, ist aus den spiegelbildlichen CD-Spektren zu ersehen (Abbildung 3). Bedingt durch die intensive Farbe der Lösung war es nicht möglich, den optischen Drehwinkel zuverlässig zu bestimmen (gilt für alle hier untersuchten Verbindungen). Die Enantiomere von **2** sind optisch stabil,

Tabelle 2. Chromatographische Daten der analytischen und präparativen Enantiomerentrennungen der Cyclooctapyrrole **1** und **2** sowie der Metallkomplexe **5**–**7**.<sup>[a]</sup>

Verb.	analytisch (HPLC, Chiralcel OD)				präparativ (CDMPC-C <sub>8</sub> )			
	$k_1$	$k_2$	$\alpha$	$R_S$	$k_1$	$k_2$	$\alpha$	$R_S$
<b>1</b>	0.15	0.35	2.37	2.87	–	–	–	–
<b>2</b>	0.18	0.41	2.28	3.10	0.1	0.21	2.16	1.33
<b>5</b>	0.25	0.32	1.28	0.96	0.19	1.2	6.3	4.9
<b>6</b>	0.55	1.05	1.91	3.43	0.15	8.51	56.7	27
<b>7</b>	0.36	0.36	1	0	0.15	1.53	10	8.1

[a] Laufmittel: *n*-Hexan unter Zusatz von 2-Propanol (0.25 %) und Diethylamin (0.1–0.2 %); Raumtemperatur (bei **1** der Tendenz zur Racemisierung wegen bei 15 °C); Äquilibrierungszeit: 3 h;  $k_1$ ,  $k_2$ : Kapazitätsfaktoren der Enantiomere;  $\alpha$ : Trennfaktor;  $R_S$ : Auflösung.

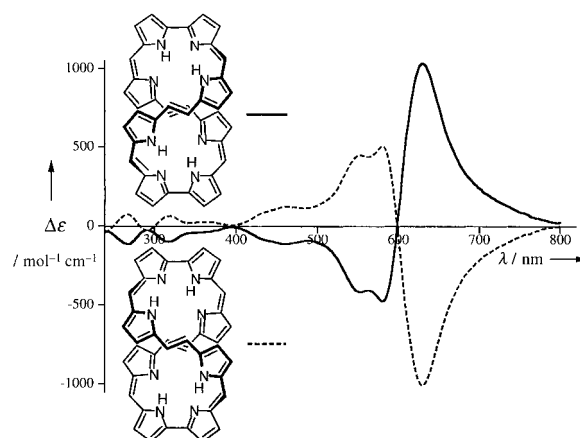


Abbildung 3. CD-Spektren ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) der Enantiomere von **2**; 1. Eluat:  $(M,M)$ -Enantiomer (—); 2. Eluat:  $(P,P)$ -Enantiomer (---).<sup>[17]</sup>

denn ihre Lösungen in *n*-Hexan können über mehrere Stunden auf 60 °C erwärmt werden, ohne daß meßbare Racemisierung eintritt.

Auch das Tetrahydroderivat **1** von **2** ließ sich an obiger HPLC-Säule in die Enantiomere trennen. Da sich herausstellte, daß die Enantiomere von **1** schon bei Raumtemperatur racemisieren, erfolgte die Trennung bei 15 °C ( $\alpha = 2.37$ ; Tabelle 2) unter ansonsten gleichen Bedingungen wie bei **2**. Die im Eisbad gehaltenen beiden Enantiomerenfraktionen wurden anschließend im Hochvakuum (Eiskühlung) vom Solvens befreit, und das jeweils verbleibende Enantiomer wurde bei 0.001 Torr getrocknet. Diese Trennungspozedur wiederholte man mit den bereits stark angereicherten Proben (70–80 % ee), wobei die Enantiomerenreinheit auf ee > 95 % gesteigert werden konnte.

Anhand der so gewonnenen Enantiomere von **1** wurde die Kinetik der Racemisierung in *n*-Hexan CD-spektroskopisch über die zeitliche Änderung des Circular dichroismus bestimmt. Die Messungen erfolgten bei drei Temperaturen (299 K:  $k = 7.2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ; 312 K:  $k = 2.3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  und 321 K:  $k = 4.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ) und bei  $\lambda = 396 \text{ nm}$ , der intensivsten Bande im UV/Vis-Spektrum von **1**. Durch logarithmische Auftragung der Extinktionsänderung gegen die Zeit  $t$  ermittelte man die Geschwindigkeitskonstanten  $k$  der Racemisierung. Für die freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G_{298}^\ddagger$  der Racemisierung ergibt sich hieraus ein Wert von  $96.5 (\pm 0.5) \text{ kJ mol}^{-1}$ . Die auf die NMR-Befunde gestützte Prognose,<sup>[1a]</sup> wonach die Inversionsbarriere nicht nur bei **2**, sondern auch bei dem weniger starren **1** mehr als  $85 \text{ kJ mol}^{-1}$  beträgt, findet sich somit bestätigt.

Für die Enantiomerentrennung von **2** in präparativem Maßstab – im Hinblick auf die Gewinnung enantiomerer Metallkomplexe von Interesse – ergab sich die Notwendigkeit, eine geeignete chirale stationäre Phase herzustellen. In Anlehnung an Untersuchungen von Matlin et al.<sup>[14]</sup> verwendete man hierzu sphärisches Kieselgel mit einem Porendurchmesser von 120 Å und einer Partikelgröße von 30 µm (Hyperprep), das nach sukzessiver Behandlung mit Dimethyloctylchlorosilan und Trimethylchlorosilan<sup>[15]</sup> (Bildung von „Octylkieselgel“) mit 10 Gew.-% des chiralen Selektors CDMPC beschichtet wurde. Diese stationäre Phase

(CDMPC-C<sub>8</sub>), gepackt in eine thermostatisierte Glassäule (25 × 300 mm), ermöglichte es unter Verwendung der cyclischen Mitteldruck-Chromatographie („Closed-loop“-Technik)<sup>[16]</sup> und dem aus der Analytik bewährten Laufmittel bei drei Durchläufen 15 mg racemisches **2** in die Enantiomere zu trennen (Trennfaktor  $\alpha = 2.16$ , Tabelle 2). Die so erhaltenen Fraktionen mit einem Enantiomerenüberschuß  $ee > 97\%$  wurden durch nochmalige Chromatographie an dieser Phase auf eine Reinheit von  $ee > 99.8\%$  gebracht.

Bemerkenswerterweise lassen sich die Metallkomplexe **5–7** an der präparativ genutzten Phase CDMPC-C<sub>8</sub> besonders effizient in die Enantiomere auftrennen, wohingegen an der analytischen HPLC-Säule nur bei **6** eine Grundlinientrennung erfolgt (Tabelle 2). Der mit der Metallierung von **1** und **2** verbundenen Versteifung des Ringgerüsts entsprechend erweisen sich nicht nur die Enantiomere von **6** und **7**, sondern auch die des vom leicht racemisierbaren Tetrahydrooctaphyrin **1** abgeleiteten **5** als optisch völlig stabil.<sup>[17]</sup>

Die auffallend hohe Enantioselektivität der chiralen Celulosephase CDMPC-C<sub>8</sub> gegenüber dem Palladiumkomplex **6** (Trennfaktor  $\alpha = 56.7!$ , Tabelle 2) läßt hier ohne allzu großen Aufwand Racematspaltungen im 100-mg-Maßstab zu. Dies lud zur Züchtung von Einkristallen der beiden Enantiomere von **6** ein, um durch Röntgenstrukturanalyse<sup>[10]</sup> deren absolute Konfiguration – und damit folglich auch die der Enantiomere von **2** – zu bestimmen. Die Analyse, die unter Nutzung des anomalen Streubeitrags der beiden Schweratome gelang, zeigt, daß beim erstelierten Enantiomer von **6** die vier Pyrroleinheiten einer Koordinationssphäre jeweils gleichsinnig in einer rechtsgängigen (*P*)-Helix um das Palladiumzentrum angeordnet sind (Abbildung 2a).<sup>[6]</sup> Ein Vergleich der in Abbildung 2b und c gegenübergestellten Seitenansichten der Strukturen des (*PP*)-konfigurierten Enantiomers bzw. des Racemats von **6** verdeutlicht, daß die Struktur des einheitlichen Enantiomers als Folge unterschiedlicher Packungseffekte im Kristallgitter eine ausgeprägte Krümmung aufweist. Während die Kristalle der Enantiomere von **6** der nichtzentrosymmetrischen, monoklinen Raumgruppe *P*<sub>2</sub><sub>1</sub> angehören, bilden die Kristalle des Racemats ein Gitter der triklinen Raumgruppe *P*<sub>1</sub> mit Inversionszentrum.

Die vorliegende Studie bestätigt die Erwartung, daß 8-förmige Cyclooctapyrrole sowie – vermutlich generell – deren zweikernige Metallkomplexe an geeigneten Phasen (hier bewährte sich ein mit CDMPC beschichtetes Kieselgel) präparativer chromatographischer Enantiomerentrennung zugänglich sind. In Anbetracht potentieller Anwendungen, insbesondere in der asymmetrischen Katalyse, ist beabsichtigt, eine Auswahl der inzwischen in stattlicher Anzahl gewonnenen Homo- und Heterozweikern-Metallkomplexe der Liganden **3** und **4** der Racematspaltung zu unterwerfen.<sup>[18,19]</sup>

### Experimentelles

Cyclooctapyrrol **1**: 540 mg (1 mmol) Bis(5-benzyloxycarbonyl-3,4-diethyl-2-pyrrolyl)ethan<sup>[1a]</sup> und 300 mg (1 mmol) 3,3',4,4'-Tetraethyl-5,5'-diformyl-2,2'-bipyrrrol werden in 300 mL Tetrahydrofuran/Methanol (3/2) gelöst. In diese Vorlage tropft man bei einer Temperatur von  $-10^\circ\text{C}$  unter intensivem Rühren innerhalb von 30 min 15 mL Bortrifluoriddiethyletherat und beläßt den Ansatz danach 15 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit kalter 2 M Natronlauge neutralisiert und dreimal mit je 250 mL Toluol extrahiert. Die organische Phase wird

mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstands an basischem Aluminiumoxid (Aktivität II–III, Fa. Merck AG, Darmstadt; Säule: 50 × 300 mm) mit *n*-Hexan/Toluol (2/1) eluiert **1** als erste, braunrote Fraktion. Durch Kristallisation aus *n*-Hexan/Dichlormethan (4/1) erhält man **1** in Form violetter Nadeln (Zers.  $250^\circ\text{C}$ ); Ausbeute: 215 mg (40%).

Standardisierte Synthesvorschrift für die Metallkomplexe **5–7**: 53 mg (0.05 mmol) der Hexadecaethylcyclooctapyrrole **1** oder **2** werden in 40 mL Chloroform und 2 mL Triethylamin gelöst und nach Zugabe einer Lösung des entsprechenden Metaldiacetats (0.25 mmol) in 20 mL Methanol bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt (**5** und **6**: Pd(OAc)<sub>2</sub>, 16 h; **7**: Cu(OAc)<sub>2</sub>, 1 h). Anschließend versetzt man die Reaktionsmischung mit weiteren 50 mL Chloroform, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter vermindertem Druck bis zur Trockne ein. Bei der Chromatographie des Rückstands an basischem Aluminiumoxid (Aktivität II–III, Säule: 20 × 120 mm) mit *n*-Hexan/Toluol (1/1) werden die Zweikernmetallkomplexe als erste, intensiv farbige Fraktionen eluiert (**5**: blutrot; **6**: blau; **7**: blaugrün); **5**: violette Kristalle (aus Methanol/Dichlormethan), Zers.  $280^\circ\text{C}$ , Ausbeute: 45 mg (70%); **6**: goldene Kristalle (aus Methanol/Dichlormethan), Zers.  $> 310^\circ\text{C}$ , Ausbeute: 50 mg (78%); **7**: dunkelgrüne Kristalle (aus Acetonitril/Dichlormethan), Zers.  $> 310^\circ\text{C}$ , Ausbeute: 48 mg (80%).

Eingegangen am 25. Mai 1999 [Z13459]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3650–3653

**Stichwörter:** Cyclooctapyrrole • Enantiomerentrennung • Konfigurationsbestimmung • Koordinationschemie

- [1] a) E. Vogel, M. Bröring, J. Fink, D. Rosen, H. Schmickler, J. Lex, K. W. K. Chan, Y.-D. Wu, M. Nendel, D. A. Plattner, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2705; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2511; b) M. Bröring, J. Jendry, L. Zander, H. Schmickler, J. Lex, Y.-D. Wu, M. Nendel, J. Chen, D. A. Plattner, K. N. Houk, E. Vogel, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2515; c) E. Vogel, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1461.
- [2] G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4384.
- [3] a) L. Zander, Dissertation, Universität Köln, **1998**; b) M. Michels, Dissertation, Universität Köln, **1999**; **3** und **4** übertreffen nach bisherigen Ergebnissen **1** und **2** in ihrem Komplexierungsvermögen.
- [4] Effektives Kupplungsreagens bei der Synthese tetra-meso-substituierter Porphyrine: J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
- [5] a) J. L. Sessler, S. J. Weghorn, V. Lynch, M.-R. Johnson, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1509; b) J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Expanded, Contracted, and Isomeric Porphyrins*, Pergamon, Oxford **1997**. Zu nichtpyrrolischen Liganden mit 8er-Konformation siehe: c) P. Comba, A. Kühner, A. Peters, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 509; d) D. E. Fenton, R. W. Matthews, M. McPartlin, B. P. Murphy, I. J. Scowen, P. A. Tasker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1391.
- [6] a) V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 567; b) J.-C. Chambron, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 131; c) U. Knof, A. von Zelewsky, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 302; d) S. Yagi, N. Sakai, R. Yamada, H. Takahashi, T. Mizutani, T. Takagishi, S. Kitagawa, H. Ogoshi, *Chem. Commun.* **1999**, 911. Die Moleküle **1–4** sind *D*<sub>2</sub>-symmetrisch (bei nicht festgelegten Positionen der Pyrrol-NH-Wasserstoffatome) und ähneln in ihrer Topologie den Propellicenen: e) B. Thulin, O. Wennerström, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1976**, 30, 688.
- [7] Kraftfeldrechnungen (MM2\*) zufolge beträgt die Aktivierungsenergie der Racemisierung bei **4** (Hexadecamethyl-substituiert) lediglich 25 kJ mol<sup>-1</sup>; Prof. K. N. Houk, University of California, Los Angeles, persönliche Mitteilung.
- [8] a) N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024; b) D. E. Fenton, H. Okawa, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 433; c) S. J. Lippard, J. M. Berg, *Bioanorganische Chemie*, Spektrum, Heidelberg **1995**.

- [9] a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1994**; b) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*, VCH, Weinheim, **1993**; c) *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations*, (Hrsg.: F. Montanari, L. Casella), Kluwer, Dordrecht, **1994**.
- [10] Kristallstrukturdaten von **1**:  $C_{72}H_{96}N_8$ ;  $M = 1073.57 \text{ g mol}^{-1}$ ; Kristalle aus Methanol, Kristallabmessungen  $0.30 \times 0.25 \times 0.20 \text{ mm}$ ; monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 13.055(1)$ ,  $b = 38.565(1)$ ,  $c = 25.878(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.65(2)^\circ$ ,  $V = 13027.5(12) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.095 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $F(000) = 4672$ ;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.064 \text{ mm}^{-1}$ ; 38374 gemessene, 21095 unabhängige, 10015 beobachtete Reflexe ( $F_o^2 > 2\sigma F_o^2$ );  $\Theta_{\text{max}} = 25.0^\circ$ ;  $R1 = 0.079$ ,  $wR2 = 0.192$ . – Kristallstrukturdaten von **2**:  $C_{72}H_{92}N_8$ ;  $M = 1069.6 \text{ g mol}^{-1}$ ; Kristalle aus Acetonitril, Kristallabmessungen  $0.25 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$ ; monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 13.061(1)$ ,  $b = 38.398(2)$ ,  $c = 25.648(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.86(1)^\circ$ ,  $V = 12861.4(13) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.105 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $F(000) = 4640$ ;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.065 \text{ mm}^{-1}$ ; 18366 gemessene, 18121 unabhängige, 10352 beobachtete Reflexe ( $F_o^2 > 2\sigma F_o^2$ );  $\Theta_{\text{max}} = 27^\circ$ ;  $R1 = 0.059$ ,  $wR2 = 0.129$ . – Kristallstrukturdaten von **6** (Racemat):  $C_{72}H_{88}N_8Pd_2$ ;  $M = 1278.30 \text{ g mol}^{-1}$ ; Kristalle aus *n*-Hexan, Kristallabmessungen  $0.25 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}$ ; triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 9.449(1)$ ,  $b = 13.801(1)$ ,  $c = 25.793(1) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 89.78(1)$ ,  $\beta = 96.51(1)$ ,  $\gamma = 108.97(1)^\circ$ ,  $V = 3158.4(4) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.344 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $F(000) = 1336$ ;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.618 \text{ mm}^{-1}$ ; 12403 gemessene, 12403 unabhängige, 7612 beobachtete Reflexe ( $F_o^2 > 2\sigma F_o^2$ );  $\Theta_{\text{max}} = 26.0^\circ$ ;  $R1 = 0.045$ ,  $wR2 = 0.0942$ . – Kristallstrukturdaten von **6** ((*P,P*)-Enantiomer): Kristalle aus Acetonitril, Kristallabmessungen  $0.35 \times 0.30 \times 0.25 \text{ mm}$ ; monoklin, Raumgruppe  $P2_1$ ,  $a = 14.131(1)$ ,  $b = 17.714(1)$ ,  $c = 14.226(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 115.47(1)^\circ$ ,  $V = 3214.9(4) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.321 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $F(000) = 1336$ ;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.607 \text{ mm}^{-1}$ ; 13234 gemessene, 13078 unabhängige, 12347 beobachtete Reflexe ( $F_o^2 > 2\sigma F_o^2$ );  $\Theta_{\text{max}} = 26.37^\circ$ ;  $R1 = 0.059$ ,  $wR2 = 0.153$ ; absoluter Strukturparameter (Flack-Parameter):  $-0.044(13)$ . – Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer, Raumtemperatur,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst und mit  $F^2$  für alle unabhängigen Reflexe verfeinert (Schwermatome mit anisotropen, H-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren);  $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$ . Benutzte Programme: zur Strukturbestimmung SHELXS-97 und zur Verfeinerung SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Gerechnet wurde auf den DV-Anlagen des Regionalen Rechenzentrums der Universität zu Köln. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-120832 (**1**), -120833 (**2**), -121628 (**5**), -120834 (**6**, Racemat), -120835 (**6**, (*P,P*)-Enantiomer), -120836 (**6**, (*M,M*)-Enantiomer) und -120837 (**7**) 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).
- [11] Weitere Beispiele für Metallkomplexe von **1** und **2**: Lit. [3b].
- [12] Für die Messung der magnetischen Suszeptibilität von **7** und die Auswertung der experimentellen Daten danken wir Dr. E. Bill, Max-Planck-Institut für Strahlenchemie, Mülheim an der Ruhr.
- [13] Übersicht: Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1072; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1021.
- [14] a) S. A. Matlin, S. J. Grieb, A. M. Belenguer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 301; b) S. J. Grieb, S. A. Matlin, A. M. Belenguer, H. J. Ritchie, *J. Chromatogr. A* **1995**, *697*, 271.
- [15] Nach der Derivatisierung von Hyperprep Si120 (30  $\mu\text{m}$ ) mit Dimethylchlorosilan wurden die restlichen SiOH-Gruppen mit Trimethylchlorosilan umgesetzt („endcapped“). Somit war sichergestellt, daß die Enantiomerenselektivität der chiralen Beschichtung nicht durch unspezifische Retention durch das Trägermaterial beeinträchtigt wurde (siehe auch Tabelle 2).
- [16] a) J. Dingenen, J. N. Kinkel, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 627; b) A. Werner, *Kontakte* (Darmstadt) **1989**, *3*, 50. Eine ausführliche Publikation über Enantiomerentrennungen von Cyclooctapyrrolen mit 8er-Konformation und ihren Metallkomplexen ist in Vorbereitung.
- [17] Im Fall der Enantiomerentrennung von **2** sowie seinem  $\text{Pd}^{\text{II}}$ - und  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplex **6** bzw. **7** zeigt ein Vergleich der CD-Spektren aller Reinenantiomere, daß sich die Elutionsreihenfolge der optischen Isomere nach der Komplexbildung umkehrt; dem ersteluierten Enantiomer von **2** entsprechen die zweiteliuierten Enantiomere der Zweikernkomplexe **6** und **7** (jeweils (*M,M*)-Form) und umgekehrt. Dieses Ergebnis wird zusätzlich durch die Präparation der enantiomeren Komplexe aus den Enantiomeren von **2** und den anschließenden Vergleich der CD-Spektren und HPL-Chromatogramme abgesichert. Bei diesen Untersuchungen ist zu beachten, daß Enantiomere von **2** in Lösung unter dem Einfluß von Säuren racemisieren können. Arbeitet man unter basischen Bedingungen (Überschuß von Triethylamin), so lassen sich die enantiomeren  $\text{Pd}^{\text{II}}$ - und  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe **6** bzw. **7** aus den entsprechenden Enantiomeren von **2** präparieren, ohne daß eine Racemisierung eintritt.
- [18] Eine soeben bekanntgewordene einfache Synthese des Liganden **4** (mit *meso*-Phenylsubstituenten) erscheint geeignet, das Interesse an 8-förmigen Cyclooctapyrrolen und ihren Metallkomplexen zu steigern: Y. Katakami, N. Iizuna, J. Setsune, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8957.
- [19] Anmerkung bei der Korrektur (9. November 1999): Die Synthese eines Octaporphyrins-(1.0.0.0.1.0.0.0) wurde soeben realisiert. Dieses Cyclooctapyrrol, das zwei CH-Spacer weniger enthält als **4**, vermag keine 8er-Konformation mehr zu bilden. Einer Röntgenstrukturanalyse zufolge liegt es in einer Twisted-boat-Konformation vor; J. L. Sessler, D. Seidel, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.

## Kleine DNA-Ringe als Substrate für Polymerasen: eine Abschätzung der Anforderungen an die Größe der Enzymsubstrate\*\*

Miriam Frieden, Enrique Pedroso\* und Eric T. Kool\*

Im aktiven Zentrum von DNA-Polymerasen sind nach neuesten Röntgenstrukturanalysen ungefähr fünf Basenpaare doppelsträngiger DNA in einer linearen, A-förmigen Konformation gebunden.<sup>[1]</sup> Polymerasen sind relativ große Proteine aus ca. 600–1000 Aminosäuren mit Ausmaßen von 50–100  $\text{\AA}$ . Trotz der Größe dieser Enzyme und der im allgemeinen starren linearen Konformation ihrer DNA-Substrate können DNA- und RNA-Polymerasen auch kleine Substrate umsetzen.

So wurden beispielsweise synthetische einzelsträngige Oligodesoxynucleotidringe als Substrate für Polymerasen untersucht.<sup>[2, 3]</sup> Interessanterweise erwiesen sich DNA-Ringe mit nur 26 Nucleotiden (nt) als geeignete Template für DNA-Polymerasen.<sup>[2b]</sup> Auch Versuche mit RNA-Polymerasen (RNAPs) haben gezeigt, daß ringförmige Einzelstrang-DNA

[\*] Prof. E. Pedroso, M. Frieden  
Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química, Universitat de Barcelona  
Barcelona, E-08028 (Spanien)  
Fax: (+34) 93-33-97-878  
E-mail: pedroso@admin.qo.ub.es  
Prof. E. T. Kool<sup>[+]</sup>  
Department of Chemistry, University of Rochester  
Rochester, NY 14627 (USA)

[+] Gegenwärtige Adresse:  
Department of Chemistry, Stanford University  
Stanford, CA 94305-5080 (USA)  
Fax: (+1) 650-725-0259  
E-mail: kool@chem.stanford.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM46625), durch das US DOD Breast Cancer Research Program der US Army sowie in Spanien vom Ministerio de Educación (DGES, PB97-941) und der Generalitat de Catalunya (C. R. de Biotecnologia und SGR98-1) gefördert.