

(400.1 MHz, D₂O) ist identisch mit dem der nichtmarkierten Verbindung **6**. Das nach Zugabe^[9] von NaOD (30%) in D₂O aufgenommene ¹³C{¹H}-Spektrum zeigt neben dem Dublett ($\delta = 78.885$, $^1J(\text{P,C}) = 144.7$ Hz) für C-1 von **6** ein um $\Delta\delta = 0.025$ zu höherem Feld verschobenes Satellitendublett gleicher Intensität für ¹⁸O-markiertes **6**, was einem Markierungsgrad von 50 % entspricht. Damit ist gezeigt, daß der markierte Phosphonoacetaldehyd in der Zelle nur eine kurze Lebensdauer hat. Nach diesen beiden Experimenten dürfte die Methylgruppe formal als CH₃⁻ übertragen werden, womit aber L-Methionin und S-Adenosylmethionin (liefert in biologischen Systemen formal CH₃⁺) als unmittelbare Donoren für die CH₃⁻-Einheit ausscheiden^[14]. Es wird daher angenommen, daß die Methylgruppe von L-Methionin zur Umpolung möglicherweise auf ein Corrin übertragen wird (Umkehr der Bildung^[15] von L-Methionin aus Methylcobalamin und Homocystein?) und von dort als CH₃⁻ auf Phosphonoacetaldehyd **3**. Seto et al. zeigten, daß die Methylgruppe von [Methyl-¹⁴C]methylcobalamin von einer wachsenden Kultur von *Streptomyces wedmorensis* in Fosfomycin eingebaut wird^[15]. Damit ist aber keineswegs bewiesen, daß dieses der unmittelbare Donor für die Methylgruppe ist.

Die beiden beschriebenen Experimente stützen zusätzlich die Vermutung, daß bei der Biosynthese des Fosfomycins tatsächlich eine von L-Methionin stammende Methylgruppe über einen bisher unbekannten Umpolungsschritt als CH₃⁻ an die Carbonylgruppe von Phosphonoacetaldehyd addiert wird. Es sind Untersuchungen im Gange, ob eine chirale Methylgruppe unter Retention oder Inversion der Konfiguration übertragen wird.

Experimentelles

8: Eine Lösung von 5.08 g (20 mmol) **7** in 1.0 g (50 mmol) H₂¹⁸O (95 % ¹⁸O) wurde mit 0.51 mL (4 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in 40 mL wasserfreiem Ethanol (mit Na behandelt) aufgenommen, portionsweise mit 0.756 g (20 mmol) NaBH₄ (exotherm) und nach 1 h mit 0.57 mL (10 mmol) Eisessig versetzt. Die Lösung wurde eingengt. Der Rückstand wurde in 30 mL Wasser gelöst, mit 4.0 g Mannit versetzt und 2 h kontinuierlich mit Ethylacetat extrahiert, durch Flashchromatographie (zuerst Ethylacetat, dann Ethylacetat/EtOH = 10/1; R_f (**8**) = 0.49 (in 10/1), Anfärben mit I₂) und Kugelrohrdestillation (90–100 °C/0.5 Torr; Lit. [16] 122–124 °C/8 Torr) gereinigt; 2.0 g (54 % Ausb.), farblose Flüssigkeit. IR (Film) [cm⁻¹]: $\nu = 3374$ (OH); ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, TMS): $\delta = 4.12$ (m, 4H; 2 × POCH₂), 3.88 (dt, ³J(P,H) = 18.7 Hz, ³J(H,H) = 6.4 Hz, 2H; CH₂OH), 3.48 (br. s, 1H, OH), 2.07 (dd, ²J(P,H) = 17.7 Hz, ³J(H,H) = 6.4 Hz, 2H; PCH₂), 1.34 (t, ³J(H,H) = 6.9 Hz, 6H; 2 × CH₃); ¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 61.694$ (d, ²J(P,C) = 6.5 Hz; POCH₂), 56.435 (d, ²J(P,C) = 4.6 Hz, C-¹⁸O); um $\Delta\delta = 0.018$ zu höherem Feld verschobenes d für C-¹⁸O), 29.069 (d, ¹J(P,C) = 138.0 Hz; PCH₂), 16.259 (d, ³J(P,C) = 3.0 Hz; CH₃).

9: Eine Lösung von 1.83 g (10 mmol) **8**, 5.2 mL (40 mmol) Bromtrimethylsilan und 3.2 mL (20 mmol) Allyltrimethylsilan in 20 mL wasserfreiem CCl₄ wurde 3 h bei 50 °C unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Flüchtige Anteile wurden im Vakuum (0.2 Torr, bis 40 °C) entfernt. Der Rückstand wurde mit 15 mL Ethanol und 15 mL Wasser versetzt und nach 10 min eingengt. Es wurde noch zweimal Wasser zugegeben und eingengt. Zuletzt wurde der Rückstand in 30 mL Wasser gelöst und lyophilisiert; 1.2 g (94 % Ausb.) zähes Öl, das direkt für die Fütterungsexperimente verwendet wurde. ¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): $\delta = 3.95$ (dt, ³J(P,H) = 12.3 Hz, ³J(H,H) = 7.4 Hz, 2H; CH₂OH), 2.20 (dt, ³J(P,H) = 18.2 Hz, ³J(P,H) = 7.4 Hz, 2H; PCH₂).

Das Fütterungsexperiment mit L-[Methyl-²H]₂methionin (300 mg L⁻¹, 99 % D) und die Isolierung von markiertem **6** wurden nach Lit. [9] durchgeführt. Es wurden sechs 1-L-Erlenmeyerkolben mit je 220 mL Medium verwendet. **6** wurde durch Ionenaustauschchromatographie isoliert (Dowex 50, H⁺; Dowex 50, H⁺; Dowex 1, OAc; Dowex 50, H⁺, 1 N HCO₂H). Ausb. nach Umkristallisieren: 5.5 mg.

Fütterungsexperiment mit **9**: Die freie Säure wurde der Hauptkultur vor dem Autoklavieren zugesetzt (470 mg L⁻¹); 2 × sechs Erlenmeyerkolben; die Eluate von der ersten Dowex-50, H⁺-Säule wurden vereinigt und gemeinsam weiter aufgearbeitet; Ausb.: 8 mg markiertes **6**.

Eingegangen am 5. Juli,
veränderte Fassung am 9. August 1993 [Z 6189]

[1] T. Hori, M. Horiguchi, A. Hayashi, *Biochemistry of Natural C-P Compounds*, Maruzen, Kyoto Branch Publishing Service, 1984.

[2] W. A. Warren, *Biochim. Biophys. Acta* **1968**, *156*, 340–346; E. Bowman, M.

McQueney, R. J. Barry, D. Dunaway-Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5575–5576; H. M. Seidel, S. Freeman, C. H. Schwalbe, J. R. Knowles, *ibid.* **1990**, *112*, 8149–8155; T. Hidaka, H. Iwakura, S. Imai, H. Seto, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1008–1010.

[3] T. O. Rogers, J. Birnbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 121–132.

[4] F. Hammerschmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1993–1996.

[5] T. Kuzuyama, T. Hidaka, K. Kamigiri, S. Imai, H. Seto, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1812–1814.

[6] F. Hammerschmidt, H. Kählig, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2364–2370.

[7] Bei der Biosynthese von Thienamycin wird eine chirale Methylgruppe von Methionin möglicherweise als CHDT⁻, gebildet durch Umpolung, an ein Zwischenprodukt unbekannter Struktur unter Retention der Konfiguration addiert [17].

[8] S. Imai, H. Seto, H. Ogawa, A. Satoh, N. Otake, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 873–874.

[9] F. Hammerschmidt, G. Bowermann, K. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1055–1061.

[10] J. C. Vederas, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 277–337.

[11] P. Greenzaid, Z. Luz, D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 756–759.

[12] J. M. Varlet, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1377–1384.

[13] A. H. Schmidt, *Aldrichimica Acta* **1981**, *14*, 31–38.

[14] Der direkte Ersatz eines Wasserstoffs an C-2 der 2-Hydroxyethylphosphonsäure durch eine Methylgruppe kann nicht ausgeschlossen werden, ist aber mechanistisch noch schwerer vorstellbar als die Addition einer Methylgruppe an den Carbonyl-Kohlenstoff des Phosphonoacetaldehyds **3**.

[15] R. G. Matthews in *Folates and Pterins*, Vol. 1 (Hrsg.: R. L. Blakley, S. J. Benkovic), Wiley, New York, **1984**, S. 497.

[16] A. N. Pudovik, B. E. Ivanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Otd. Khim. Nauk* **1952**, 947–955 [*Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 10464c].

[17] D. R. Houck, K. Kobayashi, J. M. Williamson, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5365–5366.

Neuartige fünffach koordinierende Polythioether – eine Alternative zu makrocyclischen Chelatbildnern**

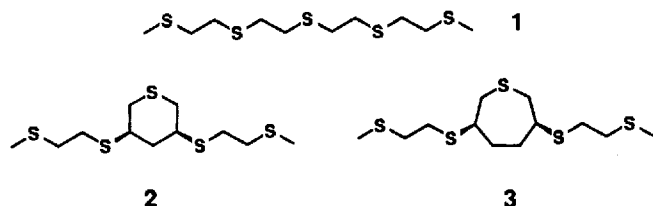
John M. Desper und Samuel H. Gellman*

Polythioether sind als Liganden für späte Übergangsmetalle von Bedeutung^[1]. Wirksame Chelatbildner sind Polythioether dann, wenn sie statt acyclischer Grundgerüste makrocyclische Grundgerüste aufweisen^[2–5]. Vor kurzem haben wir gezeigt, daß durch Substituenten in der Peripherie eines makrocyclischen Tetrathioethers die Bindung an das Metall-Ion verstärkt wird^[6]. Wir stellen nun ein alternatives Konzept vor, nach dem die Präorganisation eines Pentathioethergerüsts ohne makrocyclische Strukturelemente gelingt.

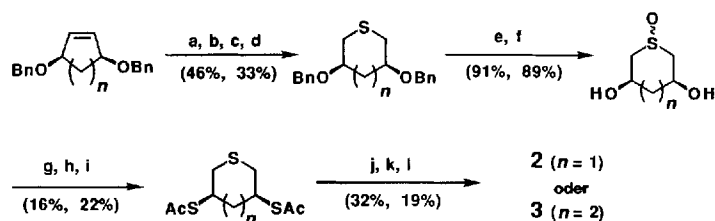
Oligomere Ethylensulfide wie **1** sind wegen der stark bevorzugten *anti*-Konfiguration der SC-CS-Bindungen, der nur geringfügigen Präferenz der CS-CC-Bindungen für die *gauche*-Konformation und wegen der starken Flexibilität der acyclischen Struktur als mehrzählige Liganden wenig geeignet^[7]. Die beiden letztgenannten Probleme sollten jedoch bei Einführung einer Thian- oder Thiepaneinheit in die Grundstruktur, d. h. beim Übergang zu Systemen wie **2** bzw. **3**, in den Hintergrund treten. Die Konfiguration der exocyclischen C-S-Bindungen in diesen Zielstrukturen ist von entscheidender Bedeutung, da nur

* Prof. S. H. Gellman, Dr. J. M. Desper
Department of Chemistry, University of Wisconsin
1101 University Avenue, Madison, WI 53706 (USA)
Telefax: Int. + 608/265-4534

** Diese Arbeit wurde von der US National Science Foundation (Presidential Young Investigator Award an S. H. G.), Eastman-Kodak, Procter & Gamble sowie Rohm und Haas gefördert. J. M. D. dankt dem US Department of Education für ein Stipendium im Rahmen des Graduate Assistance in Areas of National Need Program.



die *cis*-disubstituierten Ringe für eine Fünffachkoordination geeignet sind. Schema 1 zeigt die stereospezifische Synthese von **2** und **3** ausgehend von bekannten, *O*-benzylierten *cis*-Dihydroxycycloalkenen^[8, 9]. Der Aufbau des *cis*-Dihydroxythians bzw. *cis*-Dihydroxythiepan gelingt durch Ozonolyse der Doppelbindung, Aktivierung der resultierenden primären Hydroxygruppen und Cyclisierung mit Na₂S. Für die anschließend vorgesehene Aktivierung und nucleophile Substitution der sekundären Hydroxygruppen war ein Wechsel der Oxidationsstufe des Ringschwefelatoms erforderlich, um die in derartigen Systemen häufig auftretenden Umlagerungen zu vermeiden^[10]. Durch Oxidation zum Sulfoxid wurde die Nucleophilie herabgesetzt und die Überführung in die gewünschten *cis*-Ditosylate ermöglicht, die, bezogen auf das stereogene Schwefelzentrum, als Epimerengemisch^[11] anfallen. Durch zweifache Substitution mit Thioacetat wurde die zentrale Substruktur mit drei Schwefelatomen in der erforderlichen Konfiguration erhalten. Daran schloß sich die Reduktion des Sulfoxides an^[12], die restlichen Syntheseschritte waren unproblematisch^[13].



Schema 1. a) O₃; NaBH₄. b) TsCl, Py, CH₂Cl₂. c) *n*Bu₄NBr, NaHCO₃, 2-Butanon, Rückfluß, 4 h. d) Na₂S, aq. EtOH, Rückfluß. e) Na⁰, NH₃. f) O₃. g) TsCl, DMAP, CH₂Cl₂. h) AcSK, DMF. i) Me₃SiCl, NaI, CH₃CN. j) NaOEt; ClCH₂CH₂OH. k) SOCl₂. l) CH₃SN₃, EtOH, CH₃CN. Unter den Reaktionspfeilen sind die Ausbeuten über alle jeweils gezeigten Schritte für die Thian- und Thiepan-Reihe in Prozent der Theorie angegeben. Py = Pyridin, Ts = *p*-CH₃C₆H₄SO₂, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Beweisend für die Struktur von **2** und **3** sowie die Fähigkeit dieser Polythioether zur Fünffachkoordination waren Röntgenstrukturanalysen von Ni^{II}- und Cu^{II}-Komplexen mit diesen neuartigen Liganden. Von **2** wurden der Ni^{II}- und der Cu^{II}-Komplex, von **3** der Ni^{II}-Komplex mit Perchlorat als Gegenion kristallisiert; der Cu^{II}-Komplex von **3** dagegen wurde mit Tetrafluoroborat als Gegenion kristallisiert. Der Komplex [2-Ni^{II}]²⁺ (Abb. 1) weist fünf Ni-S-Bindungen etwa gleicher Länge auf (2.36–2.42 Å); die sechste Koordinationsstelle wird von einem der Sauerstoffatome eines Perchlorat-Ions besetzt (Ni-O = 2.227(5) Å). Im analogen Cu^{II}-Komplex (Abb. 2) ist die Bindung zwischen Metall-Ion und dem Thian-Ringschwefelatom bedeutend länger (2.581(2) Å) als die Bindungen zu den anderen vier Schwefelatomen (Cu-S = 2.32–2.35 Å). Auch in diesem Fall wird eine schwache sechste Bindung vom Metall-Ion zu einem Perchloratsauerstoffatom gebildet (Cu-O = 2.746(6) Å). In beiden Komplexen von **2** nimmt die Thianeinheit eine Sesselkonformation ein, wobei die Substituenten, wie zu erwarten, axial angeordnet sind.

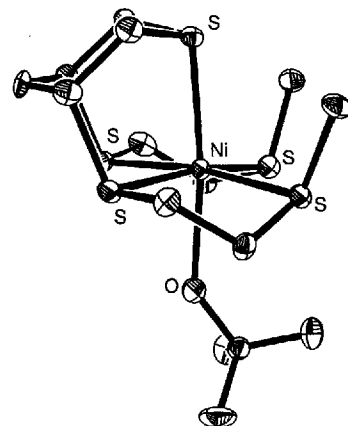


Abb. 1. Struktur von [2-Ni^{II}(ClO₄)]²⁺ im Kristall; das nicht koordinierende ClO₄⁻-Anion ist nicht abgebildet. Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Kristalle wurden durch Dampfdiffusion von 1,2-Dichlormethan in eine Nitromethanolösung des Produkts erhalten. Datensammlung bei 123 K mit MoK_α-Strahlung: 1791 unabhängige Reflexe, 1535 beobachtete Reflexe, *R* = 0.0371, *R*_w = 0.0469 (beobachtete Daten); min./max. Restelektronendichte = −0.43/0.84 e Å^{−3} [16].

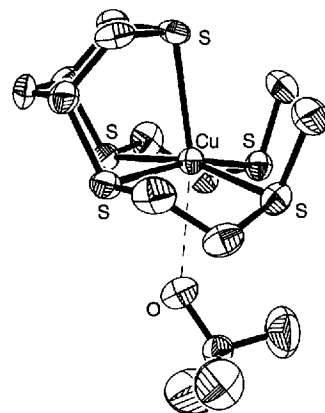


Abb. 2. Struktur von [2-Cu^{II}(ClO₄)]²⁺ im Kristall; das nicht koordinierende ClO₄⁻-Anion ist nicht abgebildet, die gestrichelte Linie symbolisiert die lange Cu-O-Bindung zum schwach koordinierten ClO₄⁻-Anion. Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Kristalle wurden durch langsames Verdampfen einer Lösung des Produkts in Methanol-Wasser erhalten. Datensammlung bei 113 K mit MoK_α-Strahlung: 3678 unabhängige Reflexe, 2328 beobachtete Reflexe, *R* = 0.0509, *R*_w = 0.0516 (beobachtete Daten); min./max. Restelektronendichte = −0.48/0.72 e Å^{−3} [16].

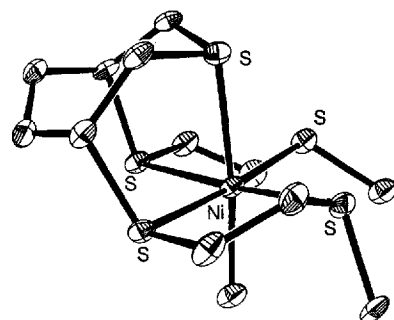


Abb. 3. Struktur von [3-Ni^{II}(H₂O)]²⁺ im Kristall; die nicht koordinierenden ClO₄⁻-Anionen sind nicht abgebildet. Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Kristalle wurden durch Dampfdiffusion von 1,2-Dichlormethan in eine Nitromethanolösung des Produkts erhalten. Datensammlung bei 113 K mit MoK_α-Strahlung: 2895 unabhängige Reflexe, 2632 beobachtete Reflexe, *R* = 0.0571, *R*_w = 0.0784 (beobachtete Daten); min./max. Restelektronendichte = −0.85/1.09 e Å^{−3} [16].

Im Ni^{II}-Komplex mit **3** (Abb. 3) ist das Metall-Ion – wie in [2-Ni^{II}]²⁺ – oktaedrisch koordiniert. Die sechste Koordinations-

stelle wird jedoch vom Sauerstoffatom eines Wassermoleküls besetzt ($\text{Ni-O} = 2.092(5) \text{ \AA}$). Die fünf Ni-S-Bindungen im Kation $[\text{3-Ni}^{\text{II}}]^{2+}$ ($2.38\text{--}2.43 \text{ \AA}$) sind annähernd gleich lang und entsprechen damit den Ni-S-Bindungen in $[\text{2-Ni}^{\text{II}}]^{2+}$. Eine kristallographische Spiegelebene durch das Kupfer- und das Thiopanschwefelatom teilt den Komplex $[\text{3-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ (Abb. 4) in zwei Hälften. Aufgrund dieser Symmetrie ist die in der Thiopaneinheit am weitesten vom Ringschwefelatom entfernte C-C-Bindung formal ekliptisch angeordnet. Die für die Ringkohlenstoffatome gefundenen hohen thermischen Parameter legen jedoch nahe, daß dieser Teil der Struktur fehlgeordnet ist, was wiederum als Folge der Vermeidung von Torsionsspannung in den Einzelmolekülen gedeutet werden kann. Wie in $[\text{2-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$, ist auch in $[\text{3-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ eine der Cu-S-Bindungen länger als die anderen vier: Die Bindungslänge zum Thiopanschwefelatom beträgt $2.510(2) \text{ \AA}$, während die anderen durchwegs ungefähr 2.34 \AA lang sind. Eine schwache sechste Bindung geht das Metall-Ion mit einem Tetrafluoroborat-Gegen-Ion ein ($\text{Cu-F} = 2.735(4) \text{ \AA}$).

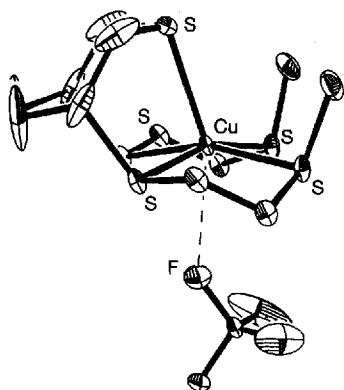
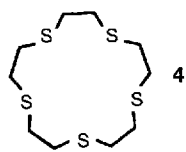


Abb. 4. Struktur von $[\text{3-Cu}^{\text{II}}(\text{BF}_4)]^+$ im Kristall; das nicht koordinierende BF_4^- -Anion ist nicht abgebildet. Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Kristalle wurden durch Dampfdiffusion von 1,2-Dichlormethan in eine Nitromethanolösung des Produkts erhalten. Datensammlung bei 113 K mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung: 1485 unabhängige Reflexe, 1368 beobachtete Reflexe, $R = 0.0456$, $R_w = 0.0646$ (beobachtete Daten); min./max. Restelektronendichte = $-0.71/0.69 \text{ e \AA}^{-3}$ [16].

Die in den Cu^{II} -Komplexen von **2** und **3** übereinstimmend gefundene Aufweitung einer der Cu-S-Bindungen ähnelt einer selektiven Aufweitung im Falle von Cu^{II} -Komplexen von Pentathia-[15]Krone-5 **4** [14]. Sie war in diesen Fällen jedoch weniger



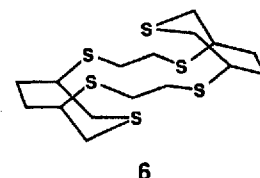
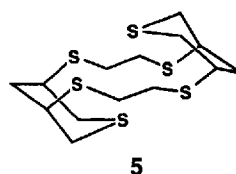
stark ausgeprägt: Vier der Cu-S-Bindungen lagen zwischen 2.29 und 2.34 \AA , die fünfte war 2.40 \AA lang. Bemerkenswerterweise vermuteten die Autoren dieser Arbeit, daß für ein fünffach Schwefel-kordiniertes Cu^{II} -Ion zwar eine weitaus größere Aufweitung der fünften Bindung zu erwarten wäre, daß aber die vergleichsweise kleine Aufweitung bei Einsatz von **4** eine Folge sterischer Einflüsse des Ligandengerüsts sei. Unsere Befunde stützen diese Erklärung.

Die auf UV-Messungen basierende Methode von Rorabacher et al. [4] zur Quantifizierung der Cu^{II} -Komplexierung ist eine der wenigen zuverlässigen Methoden, mit der sich Bildungskonstanten von Polythioether-Metallkomplexen bestimmen lassen. Diese Methode liefert in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1) als Solvens in Gegenwart von 0.1 M HClO_4 für $[\text{2-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ eine Bildungskonstante von 88 M^{-1} , was eine Größenordnung kleiner ist als die für den

Makrocyclus **4** im gleichen Solvens gemessene [4]. Die Untersuchung der Cu^{II} -Komplexierung an **3** in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1)/ 0.1 M HClO_4 scheiterte an der geringen Löslichkeit dieses Thioethers. In $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (19:1)/ 0.025 M HClO_4 konnte dagegen eine Bildungskonstante von 93 M^{-1} für $[\text{3-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ gemessen werden. In diesem Lösungsmittelsystem beträgt die Konstante für $[\text{2-Cu}^{\text{II}}]^{2+}$ 55 M^{-1} , d. h. der Ligand mit Thiopansubstruktur scheint eine etwas stärkere Affinität für Cu^{II} zu zeigen als der mit Thiansubstruktur.

Versuche, die Bildungskonstante des Cu^{II} -Komplexes des acyclischen Pentathioethers **1** nach der Methode von Rorabacher et al. [4] zu bestimmen, schlugen fehl. Die erhaltenen Daten deuten darauf hin, daß sich aus **1** und Cu^{II} keine 1:1-Komplexe bilden, sondern offensichtlich Komplexe höherer Ordnung. Dies steht in Einklang mit der für diesen acyclischen Liganden erwarteten geringen Tendenz, einzelne Metallzentren chelatartig zu umhüllen, was zumindest teilweise auf die Vorzugskonformationen der SC-CS- und CS-CC-Bindungen zurückzuführen ist [7]. Das Konzept der Präorganisation, wie es in den Strukturen von **2** und **3** verwirklicht ist, erwies sich damit als erfolgreich: Die Thian- und Thiopanoliganden bilden in Lösung 1:1-Komplexe.

Wir haben eine stereospezifische Syntheseroute für Polythioether mit disubstituierten Thian- und Thiopansubstrukturen entwickelt. Unsere Befunde zeigen, daß Pentathioether mit diesen Strukturelementen für die Fünffachkoordination von einzelnen Metallzentren präorganisiert sind, was sich unmittelbar aus dem Vergleich mit dem Komplexierungsverhalten acyclischer oligomerer Ethylensulfide ergibt. Diese neuartigen Liganden chelatisieren Cu^{II} zwar nicht so stark wie der Thiakronenether **4**, dafür sollte die für die Synthese von **2** und **3** entwickelte Methodik einen Zugang zu einer neuen Klasse von Thiacryptanden eröffnen [15]. Beispiele hierfür wären **5** und **6**, die



sehr effektive Komplexierungsagentien für späte Übergangsmetalle sein sollten.

Eingegangen am 13. August 1993 [Z 6278]

- [1] Wichtige Arbeiten hierzu siehe: S. R. Cooper, S. C. Rawle, *Struct. Bonding (Berlin)* **1990**, 72, 1; A. J. Blake, M. Schröder, *Adv. Inorg. Chem.* **1990**, 35, 1; J. J. H. Edema, J. Buter, R. M. Kellogg, A. L. Spek, F. van Bolhuis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1558; S. J. Loeb, G. K. H. Shimizu, *ibid.* **1991**, 1119; T. Yoshida, T. Adachi, K. Kawazu, A. Yamamoto, N. Sasaki, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1025; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 982; W. N. Setzer, Y. Tang, G. J. Grant, D. G. VanDerveer, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3652.
- [2] G. F. Smith, D. W. Margerum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 807.
- [3] T. E. Jones, L. S. W. L. Sokol, D. B. Rorabacher, M. D. Glick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 140.
- [4] L. S. W. L. Sokol, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 3189.
- [5] „Supertipodale“ Polythioether: C. M. Thorne, S. C. Rawle, G. A. Admans, S. R. Cooper, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3848; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 306.
- [6] J. M. Desper, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6732; *ibid.* **1991**, 113, 704; J. M. Desper, S. H. Gellman, R. E. Wolf, S. R. Cooper, *ibid.* **1991**, 113, 8663; A. Y. Nazarenko, R. M. Izatt, J. D. Lamb, J. M. Desper, B. E. Matysik, S. H. Gellman, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3990; J. M. Desper, J. R. Vyvyan, M. J. Mayer, L. A. Ochrymowycz, S. H. Gellman, *ibid.* **1993**, 32, 381.

- [7] Wichtige Arbeiten hierzu siehe: S. R. Cooper, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 141; J. M. Desper, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4321.
- [8] J. Fried, C. H. Chin, J. C. Sih, P. Dalven, G. F. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4342; B. M. Trost, M. Ochiai, P. G. McDougal, *ibid.* **1978**, *100*, 7113.
- [9] J. E. Bäckvall, J. O. Våberg, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5695.
- [10] S. Ikegami, J.-I. Ohishi, Y. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3923; C. Leroy, M. Martin, L. Bassery, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 590; S. Ikegami, T. Asai, K. Tsunooka, S. Matsumura, S. Akaboshi, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2087.
- [11] E. Hamanaka (Pfizer Inc.), US-A 4619924; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 23172z. Ähnliche Anwendung eines intermediären Wechsels der Oxidationsstufe des Schwefels zur Vermeidung von Nebenreaktionen siehe: E. Block, E. R. Corey, R. E. Penn, T. L. Renken, P. F. Sherwin, H. Bock, T. Hirabayashi, S. Mohmand, B. Solouki, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3119.
- [12] G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra, *Synthesis* **1979**, 61.
- [13] 2: Schmp. (umkrist. aus EtOH) 69–70 °C; FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2912, 1420, 1204, 1176, 1136, 722, 683 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.35 (dt, J = 13.2, 12.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.38 (ddt, J = 13.3, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.6, 11.5 Hz, 2H), 2.7–2.9 (m, 10H), 3.00 (tt, J = 11.9, 3.3 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 44.5, 40.3, 34.5, 33.9, 30.1, 15.6; EI-MS: 314.0331 (ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{S}$, 314.0325). 3: Schmp. (umkrist. durch Dampfdiffusion von CH_3OH in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) 97–99 °C; FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2914, 1425, 1204, 1160, 950, 730, 688, 537 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.8–2.0 (m, 2H), 2.1–2.3 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.5–2.9 (m, 10H), 3.0–3.3 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 46.6, 40.2, 34.3, 30.7, 30.3, 15.6; EI-MS: m/z 328.0477 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{S}$, 328.0482).
- [14] P. W. R. Corfield, C. Ceccarelli, M. D. Glick, I. W.-Y. Moy, L. A. Ochrymowycz, D. B. Rorabacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2399.
- [15] Frühere Arbeiten über schwefelhaltige Cryptanden: B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1055; A. H. Alberts, R. Annunziata, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8502; O. Kahn, I. Morgenstern-Badarau, J. P. Audiere, J. M. Lehn, S. A. Sullivan, *ibid.* **1980**, *102*, 5936; H. L. Ammon, S. K. Bhattacharjee, S. Shinkai, Y. Honda, *ibid.* **1984**, *106*, 262; P. Osvath, A. M. Sargeson, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1036; P. Osvath, A. M. Sargeson, *ibid.* **1993**, 40.
- [16] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

FAST NOESY – ein Ansatz zur schnelleren Strukturbestimmung**

Matthias Köck und Christian Griesinger*

Die NMR-spektroskopische Bestimmung von Kreuzrelaxationsraten^[1] liefert interatomare Abstände zwischen den Protonen einer chemischen Verbindung. Zweidimensionale Verfahren wie NOESY^[2] und ROESY^[3] (Abb. 1) sind dabei gegenüber den klassischen eindimensionalen Sättigungs-NOE-Verfahren auf dem Vormarsch, da mit ihnen gleichzeitig alle Abstände in einem Molekül, ungeachtet ihrer Zahl bestimmt werden können. Die zum Teil langen longitudinalen Relaxationszeiten (T_1)

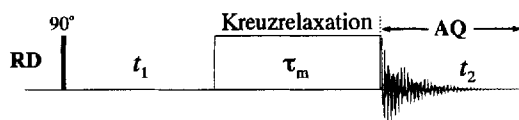


Abb. 1. Pulssequenz eines NOESY- oder ROESY-Experiments mit der Wartezeit RD, der Mischzeit τ_m und der Akquisitionszeit AQ = $t_2(\text{max})$.

[*] Prof. Dr. C. Griesinger, Dr. M. Köck
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt
Telefax: Int. + 69/5800-9128

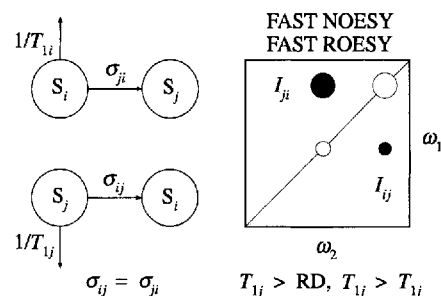
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. M. Reggelen für hilfreiche Diskussionen, V. Apelt und O. Schedletzky für die Unterstützung bei der Erstellung von Abbildung 3. M. K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Postdoc-Stipendien.

sind dabei der die Meßzeit bestimmende Faktor. Üblicherweise setzt man als Wartezeit zwischen den Transienten (Scans) etwa das Zwei- bis Dreifache der T_1 -Zeit der Protonen mit den längsten T_1 -Zeiten an^[4]. Gerade bei Molekülen mit extrem langen T_1 -Zeiten („extreme narrowing“, Molekulargewicht $\lesssim 1500$ D; „Mikromoleküle“) führt dies dazu, daß ein Großteil der Gesamtmeßzeit für die Relaxationswartezeit aufgewendet wird. Wir stellen nun eine nachträgliche Prozessierung für NOESY- und ROESY-Spektren vor, die eine enorme Beschleunigung der Aufnahme dieser 2D-Spektren mit einem marginalen Verlust an Signal/Rausch-Verhältnis und an Genauigkeit der Integration ermöglicht. Ein ähnliches Verfahren für die beschleunigte Messung von heteronuclearen T_1 -Zeiten wurde schon 1975 beschrieben^[4].

NOESY- und ROESY-Spektren liefern Kreuzsignale, deren Integrale in der linearen Näherung („initial rate approximation“)^[5] die Kreuzrelaxationsraten zwischen den magnetisch aktiven Kernen widerspiegeln. Diese sind wiederum von der Korrelationszeit τ_c und mit r^{-6} vom Abstand r der wechselwirkenden Kerne abhängig. Dies gilt allerdings nur, wenn das Spinsystem am Anfang eines jeden Scans ins thermische Gleichgewicht zurückgekehrt ist. Eine exakte Lösung der Liouville-von-Neumann-Gleichung^[1a, 6] der unvollständigen Relaxation zum Gleichgewicht im FAST-NOESY-Experiment ergibt für die Intensität des Kreuzsignals zwischen den Spins i und j (I_{ij}^F) in Abhängigkeit von der Wartezeit RD (relaxation delay) zwischen den Scans, der Mischzeit τ_m , der Akquisitionszeit AQ und der Relaxationsmatrix F Gleichung (a).

$$I_{ij}^F = [\exp(-F\tau_m)]_{ij} \sum_{k=1}^N [1 - \exp(-F(RD + AQ))]_{jk} = \sum_{k=1}^N [1 - \exp(-F(RD + AQ))]_{jk} \quad (a)$$

Der erste Faktor I_{ij} stammt von der Kreuzrelaxation während der Mischzeit τ_m , der zweite von der Relaxation der Spins während der Relaxationswartezeit und der Akquisitionszeit. Ist die T_1 -Zeit eines Kernels ungefähr gleich der Wartezeit oder länger als diese, so sind die Integrale im NOESY-Spektrum wegen unvollständiger Relaxation zu klein. Der zweite Term ist im Gegensatz zum ersten außerdem unsymmetrisch bezüglich eines Vertauschens der Indizes i und j . Somit sind die Kreuzsignalintegrale in NOESY- oder ROESY-Spektren bei kurzem RD wegen der unterschiedlichen Relaxationszeiten ober- und unterhalb der Diagonalen verschieden (Schema 1). Diese Unsymmetrie ist be-



Schema 1. Darstellung der Kreuzrelaxation σ zwischen den Spins S_i und S_j und Verdeutlichen der Tatsache, daß trotz der Identität der Kreuzrelaxationsraten σ_{ij} und σ_{ji} bei kurzen RD-Werten unsymmetrische NOESY- oder ROESY-Spektren resultieren, wenn sich die T_1 -Zeiten der Spins S_i und S_j unterscheiden.

sonders stark bei Kreuzpeaks zwischen Kernen mit sehr verschiedenen T_1 -Zeiten ausgeprägt. Sie wurde bisher für eine quantitative Analyse von NOESY-Spektren mit einer kurzen Relaxationswartezeit als hinderlich eingestuft^[7].