

Abb. 2. Durch Molecular Modelling vorhergesagte Struktur [9] der tetraedrischen Zwischenstufe im termolekularen Komplex aus 2, 7 und 8.

plexe bilden, werden stabilisiert; ihre Oberflächen sind bei Kontakt gegen äußere Einflüsse, meist unerwünschte Reagentien, abgeschirmt, und die so geschützten Strukturen reagieren hauptsächlich mit den Molekülen, die spezifisch mit ihnen komplexiert sind^[15]. Folglich bietet molekulare Erkennung Vorteile für die Evolution auf molekularer Ebene: Überleben wird genauso gefördert wie Replikation.

Unser Ziel sind jetzt Moleküle, in denen die funktionellen Gruppen in Template eingebaut sind, die den Replikationsschritt *chemisch katalysieren*^[16]. Dies beinhaltet Funktionen, die den Protonentransfer innerhalb der tetraedrischen Zwischenstufe, die im Laufe der Kupplung gebildet und zerstört wird, beschleunigen können. Darüber hinaus sind diese hoch affinen Moleküle eine gute Ausgangsbasis für die Synthese von Strukturen, die zur Replikation in wässrigen Medien fähig sind.

Eingegangen am 4. März 1994 [Z 6727]

- [1] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475; T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024–8034.
- [2] J. Rebek, Jr., *Chem. Ind.* **1992**, *171*–174.
- [3] G. von Kiedrowski, B. Włotka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456–459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423–426; L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209.
- [4] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656.
- [5] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250; J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 8831–8839; V. Rotello, J. I. Hong, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 9422–9423.
- [6] A. Galán, J. de Mendoza, C. Toiron, M. Bruix, G. Deslongchamps, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9424–9425; G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58–60; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 61–63.
- [7] M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3548–3557.
- [8] Y. Kato, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [9] MacroModel 3.5X, F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–467.
- [10] Übersicht über die Ullmann-Kupplung: J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [11] K. S. Jeong, A. V. Mucheldorf, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6144–6145.
- [12] Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch (¹H-NMR, IR) und durch Hochauflösungs-Massenspektrometrie charakterisiert.
- [13] Übersicht über Ester-Desalkylierungen: J. McMurry, *Org. React.* **1976**, *24*, 187–224.
- [14] Kinetische Studien: Die gezeigten Anfangsgeschwindigkeiten wurden aus dem Anstieg der Kurve ermittelt, die sich für die ersten 5% Umsatz ergab. Alle Reaktionen wurden bei einer Anfangskonzentration der Reaktanten von 6.2 mM in 13proz. THF/CHCl₃ mit 1% Et₃N als Base durchgeführt. Die

Bildung der Produkte verfolgte man durch HPLC mit UV-Detektion bei 270 nm auf einem Waters-600E-Gerät mit Waters-717-Autosampler und Waters-490E-UV-Detektor. Die Temperatur innerhalb des Autosamplers wurde konstant bei $22 \pm 1^\circ\text{C}$ gehalten. Die analytische Trennung der Reaktionsprodukte gelang mit einer Beckman-Ultrasphere-SI-Kolonne (4.9 mm innerer Durchmesser \times 25 cm Länge) und einem Konzentrationsgradienten des Eluenten von 1% auf 5% MeOH/CHCl₃.

- [15] Es gibt bereits Beispiele dafür, daß ein Templat eine Reaktion verlangsamt, aber die Ausbeute des gewünschten Moleküls verbessert: C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 277–285.
- [16] C. Andreu, R. Beerli, N. Branda, M. M. Conn, J. de Mendoza, A. Galán, I. Huc, Y. Kato, M. Tymoshenko, C. Valdez, E. A. Wintner, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 2313–2318.

Reziproke Templateffekte in einem Replikationszyklus**

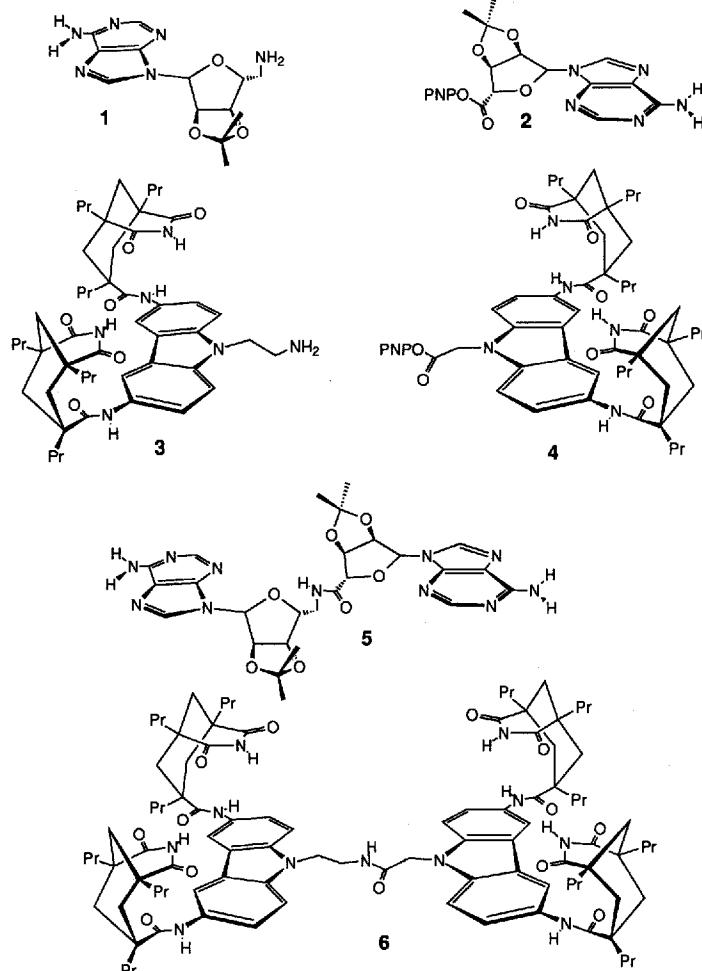
Roland J. Pieters, Ivan Huc und Julius Rebek, Jr.*

Die Erhöhung der Geschwindigkeit chemischer Reaktionen durch komplementäre Oberflächen – Templateffekt – ist bei biologischen und chemischen Prozessen weit verbreitet^[1]. Die Replikation der DNA ist das Paradebeispiel: Ein Strang fungiert als Templat für die Bildung des anderen. Selbstkomplementäre Strukturen^[2] und ihre Fähigkeit, als Template in selbst-replizierenden Systemen und als Untereinheiten für Assoziate von Molekülen zu fungieren, haben wir bereits beschrieben. Nun zeigen wir, daß reziprok, d. h. wechselseitig wirkende Template – in einem Replikationszyklus – noch effizienter als selbst-replizierende Systeme sein können.

Die molekulare Erkennung beruht bei unserem System auf der Chelatisierung des Purinkerns eines Adeninmoleküls durch zwei Imidgruppen eines Carbazolderivats. Die Imide sind sowohl für die Bildung von Watson-Crick- als auch für die von Hoogsteen-Basenpaaren geeignet, und der Carbazolbaustein wechselwirkt mit dem Purinrest im Sinne einer π -Stapelung. In organischen Lösungsmitteln wurden hohe Bindungsaffinitäten zwischen diesen beiden Komponenten festgestellt (Bindungskonstanten K_a von 10^4 – 10^5 M^{-1})^[3]. Wir haben nun die beiden Komponenten mit komplementären chemisch reaktiven Funktionen – einer nucleophilen Amin- und einer elektrophilen aktivierte Esterfunktion – ausgestattet, so daß eine kovalente Bindung gebildet werden kann. Dazu wurden die Amine **1** und **3** sowie die *p*-Nitrophenylester **2** und **4** synthetisiert (Schema 1). In einer langsamen Reaktion wurde dann in Gegenwart von Triethylamin das Amid **5** aus **1** und **2** gebildet^[4], wobei **1** und **2** jeweils in einer Konzentration von 0.05 mM in Chloroform eingesetzt wurden. Die Anfangsgeschwindigkeit v_0 der Reaktion betrug $1.5 \times 10^{-8} \text{ M min}^{-1}$ (Tabelle 1). Das Amid **6** wurde unter den gleichen Bedingungen analog aus **3** und **4** hergestellt ($v_0 = 4.3 \times 10^{-9} \text{ M min}^{-1}$).

[*] Prof. Dr. J. Rebek, Jr., R. J. Pieters, I. Huc
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health und der National Science Foundation gefördert. I. H. dankt der Firma Rhône-Poulenc für ein Doktorandenstipendium.



Schema 1. Amine (1 und 3), Ester (2 und 4) und die daraus gebildeten Amide (Templat 5 und 6). – PNP = *p*-Nitrophenyl.

Die Katalysatoreigenschaft von Amid 6 als Templat ergibt sich bei diesen Reaktionen daraus, daß in Gegenwart von 6 das Amin 1 mit dem Ester 2 zwölfmal schneller zu 5 umgesetzt wurde als bei der Reaktion ohne 6^[5]. Wurde zusätzlich der kompetitive Bindungspartner 9-Ethyladenin oder das Produkt 5 zugefügt, war die Beschleunigung der Reaktion geringer (Tabelle 1). Die größte Geschwindigkeitserhöhung wurde mit zwei Äquivalenten 6 erhalten (Abb. 1)^[6]. Mit mehr als zwei Äquiva-

Tabelle 1. Anfangsgeschwindigkeiten v_0 der Amidbildung.

Reaktion [a]	$c(5)$ [mM]	$c(6)$ [mM]	$c(7)$ [mM]	$c(8)$ [mM]	$c(9\text{-Et-Ad})$ [mM]	v_0 [b] $[10^{-9} \text{ M min}^{-1}]$
1 + 2						15
1 + 2		0.05				150
1 + 2	0.05	0.05				42
1 + 2		0.05		0.5		30
1 + 2			0.05			14
1 + 2			0.05			11
3 + 4						4,3
3 + 4	0.05					23
3 + 4	0.05	0.05				13
3 + 4	0.05			0.5		15
3 + 2						53000
1 + 4						2200

[a] $c(1) = c(2) = c(3) = c(4) = 0.05 \text{ mM}$, $c(\text{Et}_3\text{N}) = 4 \text{ mM}$, Lösungsmittel: CHCl_3 , $T = 25^\circ\text{C}$. [b] Gemittelte Werte aus mehreren unabhängigen Versuchen; Standardabweichungen $\pm 15\%$.

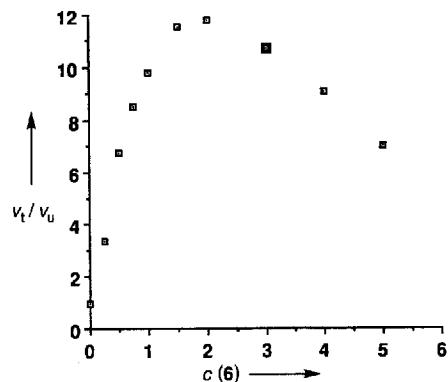
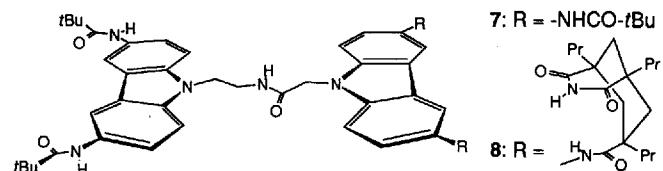


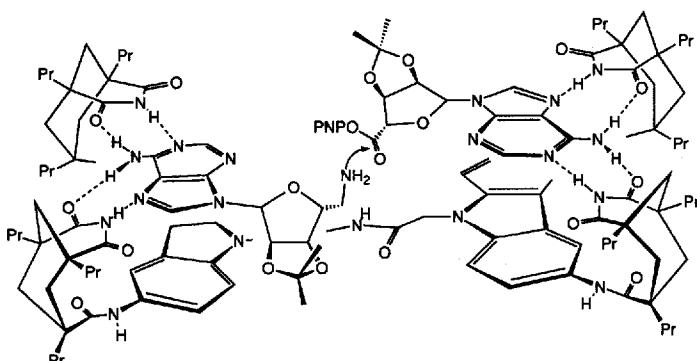
Abb. 1. Beschleunigung der Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion von 1 mit 2 (templatkatalysiert: Geschwindigkeit v_t ; unkatalysiert: Geschwindigkeit v_u) als Funktion der Konzentration an 6 (angegeben in Äquivalenten). $c(1) = c(2) = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$, $c(\text{Et}_3\text{N}) = 4 \times 10^{-3} \text{ M}$, Lösungsmittel: CHCl_3 , $T = 25^\circ\text{C}$.

lenten 6 waren die Reaktionsgeschwindigkeiten niedriger, da die beiden reaktiven Komponenten von verschiedenen Templatmolekülen gebunden und so voneinander getrennt werden. In Kontrollversuchen mit einem Äquivalent 7 (Schema 2), einer Ver-



Schema 2. Verbindungen 7 und 8 für die Kontrollversuche.

bindung, die viele der Struktur- und Funktionseigenschaften des Templat 6, aber keine Erkennungselemente (Bindungsstellen für Wasserstoffbrückenbindungen) aufweist, wurde keine Geschwindigkeitserhöhung der Reaktion von 1 mit 2 festgestellt. Auch in Gegenwart von einem Äquivalent 8, das eine Bindungsstelle für Wasserstoffbrückenbindungen hat, wurde die Reaktionsgeschwindigkeit nicht erhöht. Diese Befunde können mit der Bildung eines Drei-Komponenten-Komplexes (Schema 3) erklärt werden^[7].



Schema 3. Vorgeschlagener Drei-Komponenten-Komplex zur Erklärung der Templatkatalyse der Reaktion von 1 mit 2.

Das reziproke Templat 5 katalysierte die Reaktion von 3 mit 4. Dabei war die Geschwindigkeit fünfmal höher als bei der unkatalysierten Reaktion. Mit 6 wurde eine Produktinhibierung und mit 9-Ethyladenin eine kompetitive Inhibierung festgestellt.

Die hier beschriebenen Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit sind ähnlich groß wie die von Kelly^[1d, e] mit Templayen für bimolekulare S_N2-Reaktionen bestimmten und bedeutend größer (um eine Zehnerpotenz) als die Erhöhungen bei Templayeffekten mit selbstkomplementären Strukturen^[2a, b]. Die reziproken Templayeffekte von **5** und **6** bilden formal einen Replikationszyklus. Ob diese Cyclen generell effizienter als die minimalistischen selbstkomplementären Replikatorsysteme sind, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Große Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit können übrigens auch bei Zwei-Komponenten-Komplexen erzielt werden^[8]: Die Reaktion des Amins **3** mit dem aktivierten Ester **2** in Konzentrationen von 0.05 mM war 3500 mal schneller als die Reaktion von **1** mit **2**. **1** reagierte mit **4** 500 mal schneller als **3** mit **4**. In beiden Fällen sind die Produkte selbstkomplementär, aber wegen der Flexibilität der Spacer zwischen den reaktiven Funktionen als intramolekulare Komplexe in sich gefaltet^[9].

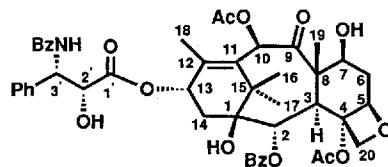
Eingegangen am 21. April 1994 [Z 6866]

- [1] a) R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375, zit. Lit.; b) S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469, zit. Lit.; c) C. J. Walter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 458; d) T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 374; e) T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *ibid.* **1990**, *112*, 8024; f) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. M. Kern, *ibid.* **1984**, *106*, 3043; g) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5302; h) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423; i) A. Terfort, G. von Kiedrowski, *ibid.* **1992**, *104*, 626 bzw. **1992**, *31*, 654; j) J. T. Goodwin, D. G. Lyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9197; k) Für ein System mit vielen Reaktionsmöglichkeiten siehe T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198.
- [2] a) J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivijua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831; b) T.-K. Park, Q. Feng, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1992**, *113*, 4529; c) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699.
- [3] a) M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3448; b) R. J. Pieters, J. Rebek, Jr., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 330.
- [4] Die Geschwindigkeit wurde über die Freisetzung von *p*-Nitrophenolat photometrisch bei 330 nm bestimmt. Die Reaktionen wurden üblicherweise bis mindestens 30% Umsatz verfolgt, und die Anfangsgeschwindigkeiten wurden aus den Meßwerten bis 10% Umsatz ermittelt.
- [5] Die Produkte wurden wie folgt analysiert: Von zwei CHCl₃-Lösungen (20 mL), die jeweils 0.1 mM an **1**, 0.1 mM an **2** und 8 mM an Et₃N waren, enthielt eine zusätzlich 6 (0.1 mM). Die Anfangsgeschwindigkeit der Amidbildung war mit **6** achtmal größer als ohne **6**, wie photometrisch bestimmt wurde. Nach 72 h wurden das Lösungsmittel und Et₃N entfernt, die Rückstände in [D₆]Dimethylsulfoxid gelöst und ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert. In beiden Fällen war **5** das einzige Produkt.
- [6] Wegen der niedrigen Konzentrationen der Reagentien sind bei Bindungskonstanten von $K_a = 10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}$ nicht alle Rezeptormoleküle mit Gastmolekülen besetzt. Das Maximum liegt daher nicht bei einem Äquivalent an Templay **6**.
- [7] Ein Gutachter merkte an, daß durch diese Kontrollversuche die Katalyse durch einfache Amide, wie sie von Menger et al. vorgeschlagen wurde (F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613), ausgeschlossen werden kann. Mengers Versuche ergaben, daß einfache Amide erst in hohen Konzentrationen (in allgemeinen 30 mM) (schwach) katalytisch wirksam sind, wohingegen Templayreaktionen des gleichen Systems schon bei Konzentrationen von 0.33 mM beschleunigen^[2a]. Templayeffekte hängen stark von der Größe der Assoziationskonstanten der beteiligten Verbindungen ab und treten – wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen – bereits bei Konzentrationen auf, die um mehrere Zehnerpotenzen niedriger sind als die, die für die Katalyse durch einfache Amide erforderlich sind.
- [8] Verwandte Systeme: a) P. Tecilla, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1232; b) M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207; b) J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 949; d) D. J. Cram, H. E. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 135; e) G. L. Trainor, R. Breslow, *ibid.* **1981**, *103*, 154.
- [9] M. M. Conn, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, **1994**. Wir danken Dr. Conn für die Konformationsanalyse dieser Produkte.

Synthese von C-2-analogen Taxolen**

Kyriacos Costa Nicolaou*, E. A. Couladouros, P. G. Nantermet, J. Renaud, Rodney Kiplin Guy und Wolfgang Wrasidlo

Taxol **1**^[1, 2] stößt derzeit wegen seiner außergewöhnlichen Chemie^[3], Biologie^[3a, 4] und medizinischen Anwendungen^[3, 4] auf sehr großes Interesse. Sowohl in akademischen als auch in industriellen Laboratorien wurde viel Zeit und Mühe aufgebracht, Taxol-Analoga^[3, 5] zu entwerfen, herzustellen und bio-

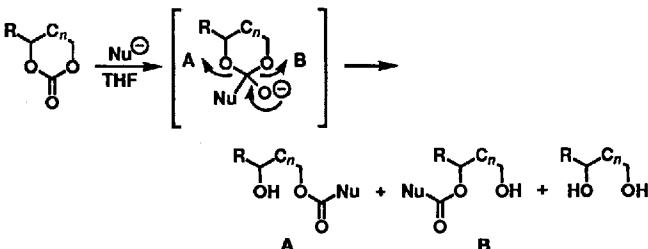


1 Taxol

logisch zu prüfen, die bessere pharmakologische Eigenschaften aufweisen als die Stammverbindung. Hier berichten wir über eine allgemeine Methode zur regioselektiven Funktionalisierung durch die nucleophile Ringöffnung cyclischer Carbonate und über die Anwendung dieser Reaktion bei der Synthese neuer, an C-2 funktionalisierter Taxoide, die bisher schwierig herzustellen waren^[6].

Ein entscheidender Schritt bei der Totalsynthese von Taxol **1**^[2a] war die Ringöffnung eines fünfgliedrigen cyclischen Carbonates mit PhLi. Diese Reaktion gab ausgezeichnete Regio- und Chemoselektivitäten und eine hohe Ausbeute. Die Addition von Nucleophilen an Carbonate zur Synthese von Estern wurde bisher nur selten genutzt^[7], und es gibt nur wenige Berichte über eine derartige regioselektive Reaktion an cyclischen Carbonaten^[8]. Unsere Ziele bestanden darin, den Anwendungsbereich dieser Reaktion zu erweitern und ihre vielfältige Anwendbarkeit bei Taxolsynthesen zu zeigen.

In Schema 1 ist die allgemeine Strategie zur regioselektiven Funktionalisierung cyclischer Carbonate durch Ringöffnung



Scheme 1.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, E. A. Couladouros, P. G. Nantermet, J. Renaud, R. K. Guy, W. Wrasidlo
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
und

Department of Chemistry, University of California
San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6738

[**] Wir danken E. Bombardelli für das 10-Desacetylbaicatin III, K. B. Sharpless für eine Reihe von Diolen und I. Ojima für das β -Lactam **6**. Diese Arbeit wurde vom Scripps Research Institute, von den National Institutes of Health, vom Office of Naval Research (R. K. G.), vom kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (J. R.), von der Landwirtschaftlichen Universität von Athen (E. A. C.) und von Rhône-Poulenc Rorer (P. G. N.) gefördert.