

sind nicht bekannt. Die hohe Enantioselektivität von **2** läßt sich indes verstehen, wenn man annimmt, daß sich **3** in einem schnellen, reversiblen Prozeß bildet, **2** hingegen das Produkt einer langsamen, aber irreversiblen Reaktion ist.

Experimentelles

Zu einer Suspension von Zink (200 mg, 3.06 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde 4-Brom-2-methyl-2-buten (200 mg, 1.34 mmol) gegeben und die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung durch einen Schlenk-Filter filtriert und für die nachfolgende Reaktion unter Argon aufbewahrt. Zu einer Lösung von (1*R*,2*S*,3*R*)-(+)-3-[*N*-Benzolsulfonyl-*N*-(3,5-dimethylphenyl)amino]-2-borneol **C** (116 mg, 0.28 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) wurde die Lösung von Prenylzinkbromid zugefügt und diese Mischung bei Raumtemperatur 15 min gerührt. Dann wurde die Lösung mit **1** (40 mg, 0.19 mmol) und HMPA (0.5 mL, 2.87 mmol) versetzt und 72 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde eine gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung (5 mL) zur Reaktionsmischung gegeben. Nach Verdünnung mit EtOAc (50 mL), Waschen mit wäßriger gesättigter Kochsalzlösung (30 mL) und Trocknen über MgSO₄ wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde Flash-chromatographisch mit EtOAc/Hexan (5/95) gereinigt (*R*_f = 0.38, EtOAc/Hexan, 10/90). Dabei erhielt man den Alkohol **2** als ein farbloses Öl (47 mg, 87% Ausbeute): IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3382, 2930, 2921, 2847, 1466, 1378, 1254, 1107, 1061, 835, 775 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.20–2.27 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.59–1.63 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.88 (C), 134.81 (C), 125.97 (CH), 119.91 (CH), 76.59 (CH), 60.01 (CH₂), 34.02 (CH₂), 25.94 (3 × CH₃), 25.82 (CH₃), 18.34 (C), 17.93 (CH₃), 12.03 (CH₃), –5.13 (2 × CH₃); MS: *m/z* (%): 284 (*M*⁺, 1), 215 (48), 157 (23), 83 (100), 75 (92), 73 (62), 70 (25), 69 (28); HR-MS: ber. für C₁₆H₃₂O₂Si (*M*⁺): 284.2172; gef.: 284.2177.

Eingegangen am 19. August 1997 [Z10829]

Stichwörter: Alkylierungen • Asymmetrische Synthesen • Prenylanionen • Rosirid • Totalsynthesen

- [1] A. F. Thomas, Y. Bessière in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 7 (Hrsg.: J. W. ApSimon), Wiley, New York, **1988**, S. 275–454.
- [2] W. R. Roush in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–53.
- [3] Zur Isolierung und Bestimmung der Struktur von Xestovanin siehe: P. T. Northcote, J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6276; S. A. Morris, P. T. Northcote, R. J. Andersen, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1352.
- [4] V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, A. N. Shchavilinskii, *Khim. Prir. Soedin.* **1985**, *5*, 632; V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, *ibid.* **1986**, *5*, 643; V. A. Kurkin, G. G. Zapesochnaya, I. A. Pautova, E. V. Avdeyeva, *Rastit. Resur.* **1995**, *31*, 27.
- [5] 4-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadienal wurde von Iriye et al. in mehreren Stufen synthetisiert; die racemische Verbindung wies eine größere Inhibitoraktivität gegen das Wachstum von Sarcoma 180 auf als Citral: R. Iriye, T. Yorifuji, N. Takeda, A. Tatematsu, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2923.
- [6] Das Tetrahydropyran(THP)-Derivat von Rosiridol wurde als Nebenprodukt (in ca. 2% Ausbeute) bei der Oxidation des Geraniol-THP-Ethers erhalten: H.-J. Borschberg, L. Jenny, *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 715.
- [7] D. Manns, *Planta Med.* **1993**, *59*, 171.
- [8] Den Aldehyd erhält man bei der Oxidation des *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Ethers des Prenylalkohols mit SeO₂: E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549.
- [9] M. Clarambeau, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3629; B. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7437; M. Uchida, K. Nakagawa, T. Negishi, S. Asano, K. Mori, *Biol. Chem.* **1981**, *45*, 369; V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta.* **1974**, *57*, 496.
- [10] Zur reversiblen α - und γ -Alkylierung siehe: F. Barbot, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3829; G. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 1.

- [11] Bei der Addition von Crotylcer an Aldehyde wird das α -Addukt etwas bevorzugt: B.-S. Guo, W. Doubleday, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4710; D. W. McCullough, M. Bhupathy, E. Piccolino, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 9727.
- [12] Der Alkohol **2** wurde in sein THP-Derivat (HF, THF; Dihydropyran (DHP), H⁺; 82%) und in Rosiridol überführt (1. Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; 2. HF, THF; MnO₂, CH₂Cl₂; 76%). Die physikalischen Daten dieser beiden Verbindungen stimmten in jeder Beziehung mit den in Lit.^[5,6] angegebenen überein.
- [13] Die Struktur von Rosiridol wurde außerdem zweifelsfrei durch NOESY-, COSY-, HMQC-, DEPT- und HMBC-NMR-Experimente bestätigt. $[\alpha]_D^{25} = -7.1$ (*c* = 0.4 in Aceton; $[\alpha]_D^{25} = -7.7$ (*c* = 1.0 in Aceton)^[4]).
- [14] Die spektroskopischen Daten dieses Produkts stimmten mit den bereits früher veröffentlichten Werten überein. $[\alpha]_D^{25} = -52.3$ (*c* = 1.4 in EtOH; $[\alpha]_D^{25} = -52.4$ (*c* = 1.5 in EtOH): J.-P. Vigneron, R. Méric, M. Larchevêque, A. Debal, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5051).
- [15] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99; D. Seebach, L. Behrendt, F. Dorothee, *ibid.* **1991**, *103*, 991 bzw. **1991**, *30*, 1008; R. Noyori, M. Kitamura, *ibid.* **1991**, *103*, 34 bzw. **1991**, *30*, 49.
- [16] Der Ligand **C** wurde von Aldrich Chemical Co. bezogen.

Der Weak-Link-Ansatz zur Synthese anorganischer Makrocyclen**

Joshua R. Farrell, Chad A. Mirkin,* Ilia A. Guzei, Louise M. Liable-Sands und Arnold L. Rheingold

Anorganische und metallorganische Makrocyclen sind hinsichtlich Wirt-Gast-Chemie, Modellierung biologischer Systeme, Katalyse und sogar molekularer Elektronik intensiv erforscht worden.^[1] Strukturen dieser Art können sich in Größe und Gestalt (ringförmige, quadratische, rechteckige und zylindrische Systeme) sowie in der Zahl der den Makrocyclen aufbauenden Metallzentren unterscheiden.^[2] Eine der beliebtesten Methoden zur Synthese von Makrocyclen ist die Molekülkasten-, Quadrat- oder Rechteck-Strategie, die aufbauend auf den Pionierarbeiten von Fujita et al.^[3] entwickelt wurde und heute vielfach angewendet wird.^[4] Bei dieser Methode werden konformativ starre, *cis*-ständig an Metallzentren gebundene Liganden eingesetzt, um in außerordentlich hohen Ausbeuten Vierkernkomplexe herzustellen. Obwohl diese Methode bei starren Liganden gut funktioniert, wird sie aufgrund konkurrierender Oligomerisierungs- und Polymerisationsreaktionen unzweifelhaft fehlschlagen, wenn die Liganden flexibel sind.

Wir berichten hier über eine neue, allgemein anwendbare Methode, mit der man in hohen Ausbeuten (> 95%) Homo-

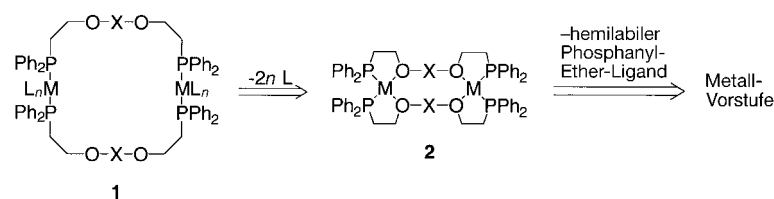
[*] Prof. C. A. Mirkin, J. R. Farrell
Department of Chemistry, Northwestern University
2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208-3113 (USA)
Telefax: Int. + 847/491-7713
E-mail: camirkin@chem.nwu.edu

I. A. Guzei, L. M. Liable-Sands, Prof. A. L. Rheingold
Department of Chemistry and Biochemistry, University of Delaware
Newark, DE 19716 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9625391 und CHE-9357099) und vom Petroleum Research Fund (Nr. 30759-AC3) gefördert. C.A.M. dankt für ein Stipendium der A.P. Sloan Foundation und einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award.

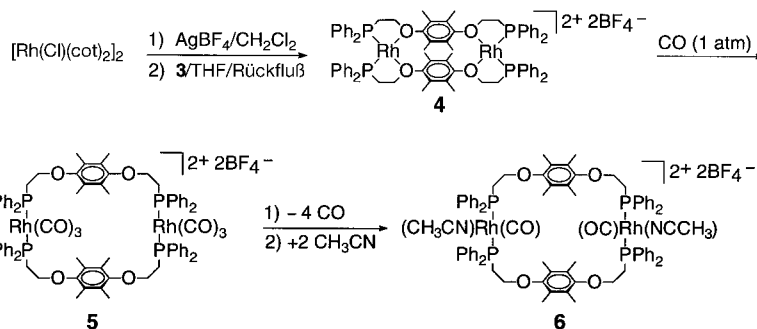
Dimetall-Makrocyclen mit durch flexible Liganden gebildeten, chemisch modifizierbaren Hohlräumen herstellen kann (Schema 1). Diese Methode bezeichnen wir als den „Weak-Link-Ansatz“ zur Synthese anorganischer Makrocyclen. 1996 zeigten Steel und Mitarbeiter, daß die Reaktion von Ag^{I} mit einem mehrzähligen aromatischen Liganden zur Bildung von Dimetalloacyclophanen führt.^[5] Diese Festkörperstrukturen, die in Lösung nicht erhalten bleiben, enthalten Ether-Sauerstoffatome, die die Ag^{I} -Ionen schwach koordinieren, und weisen π -Stapelung der Arenbausteine auf. Bei unserer Methode (Schema 1) macht man sich zunutze, 1) daß, wie Steel feststellte, 1,4-Aryldiether späte Übergangsmetalle schwach binden können und so Dimetallverbindungen bilden,^[5] 2) daß hemilabile Liganden eingesetzt werden^[6] und 3) daß zwischen zwei aromatischen Gruppen, die gezielt in die Liganden eingebaut wurden, π - π -Wechselwirkungen bestehen.

Gemäß dieser Methode lassen sich Makrocyclen vom Typ **1** retrosynthetisch auf anellierte, thermodynamisch stabile Polycyclen **2** mit starken (Rh-P-) und schwachen (Rh-O- und π - π -) Wechselwirkungen zurückführen (Schema 1). Diese Verbindung kann mit einem geeigneten hemilabilen Liganden aus



Schema 1. Retrosynthetische Analyse anorganischer Makrocyclen gemäß der Weak-Link-Methode. M = spätes Übergangsmetall, X = aromatische Gruppe.

einer Metallverbindung hergestellt und durch Zugabe verschiedenster Liganden, die die schwachen Bindungen aufbrechen können, zu Makrocyclen unterschiedlicher Bauart geöffnet werden. Um die Anwendbarkeit dieser Methode aufzuzeigen, stellten wir den neuen hemilabilen Phosphanylalkylether-Liganden **3** (1,4-Bis[2-(diphenylphosphanyl)ethoxy]-2,3,5,6-tetramethylbenzol) her. Er wird durch Reaktion von Dihydroxyduren^[7] mit zwei Äquivalenten 2-Chlorethyl-*p*-toluolsulfonat zu 1,4-Bis(2-chlorethoxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzol und anschließende Substitution der Chloratome durch PPh_2 -Gruppen mit KPPH_2 hergestellt (Gesamtausbeute 72%). Die in Lösung erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen vollständig mit der vorgeschlagenen Struktur überein.^[8] Bezeichnenderweise reagiert **3** im stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 mit einem Rh^I-Edukt (gebildet durch Reaktion von $[\text{RhCl}(\text{cot})_2]_2$ (cot = Cycloocten) mit AgBF_4 in CH_2Cl_2) fast quantitativ (>95%) zum neuartigen Polycyclus **4**^[9] (Schema 2). In Übereinstimmung mit dem Strukturvorschlag zeigt das ^{31}P -NMR-Spektrum von **4** ein Signal bei $\delta = 61$ ($J_{\text{Rh,P}} = 213$ Hz), das für einen quadratisch-planaren Rh^I-Komplex mit einem *cis*-Phosphan- und einem *cis*-Ether-Liganden charakteristisch ist.^[10] Die massenspektrometrischen und ^1H -NMR-spektroskopischen Befunde stützen die vorgeschlagene Struktur.^[9] Hinzu kommt, daß die durch



Schema 2. Synthese von **4**–**6**.

Röntgenstrukturanalyse ermittelte Festkörperstruktur von **4** (Abb. 1) mit seiner in Lösung bestimmten Struktur übereinstimmt.^[11] Der Komplex **4** besteht aus mehreren anellierten, thermodynamisch günstigen Fünfringen.^[12] Die beiden Durenylen-Bausteine in **4** sind ähnlich den Kohlenstoffschichten in Graphit (3.35 \AA)^[12] coplanar im Abstand von nur 3.32 \AA angeordnet, was darauf schließen läßt, daß π -Stapelwechselwirkungen bei der Stabilisierung dieser Struktur eine Rolle spielen. Eine Rh-Rh-Bindung wird durch den großen Rh-Rh-Abstand von 8.36 \AA in **4** eindeutig ausgeschlossen.

Durch den stärker koordinierenden Liganden CO (1 atm) in CH_2Cl_2 werden die schwachen Rh-O-Bindungen in **4** unter Bildung des 26gliedrigen Makrocyclus **5** aufgebrochen (Schema 2). Dieser wurde in CD_2Cl_2 ^1H - und ^{31}P -NMR-spektroskopisch charakterisiert.^[13] Das ^{31}P -Spektrum, das ein Dublett bei $\delta = 21$ ($J_{\text{Rh,P}} = 88$ Hz) aufweist, ist ein starkes Indiz für einen trigonal-bipyramidal koordinierten Rh^I-Komplex.^[14] Der Makrocyclus **5** kann angesichts der hohen Ausbeuten in allen Synthesestufen in einer Eintopfreaktion hergestellt werden, wobei der Makrocyclus **4** weder isoliert noch gereinigt werden muß.

Entfernt man das Lösungsmittel sowie CO aus **5** im Vakuum und löst das Produkt in Acetonitril, so erhält man das CH_3CN -Addukt **6**. Diese Verbindung wurde spektroskopisch charakterisiert,^[15] alle Daten passen zur vorgeschlagenen

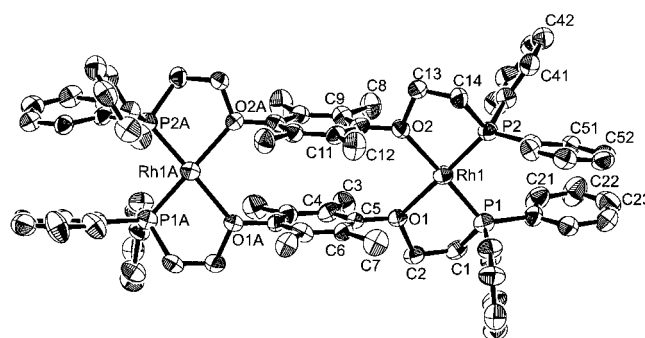
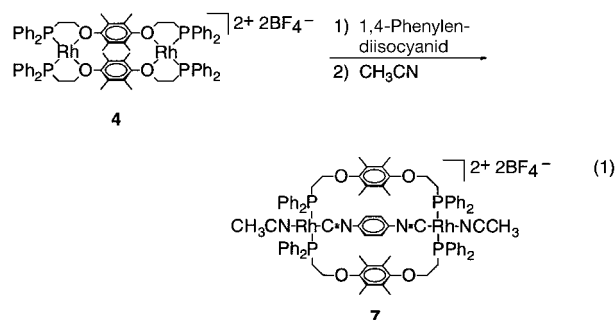


Abb. 1. ORTEP-Darstellung des Komplexes **4** (thermische Ellipsoide für 30% Wahrscheinlichkeit). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die H-Atome nicht abgebildet. Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und Winkel [$^\circ$]: Rh(1)-Rh(1a) $8.362(10)$, Rh(1)-P(1) $2.169(3)$, Rh(1)-P(2) $2.172(3)$, Rh(1)-O(1) $2.247(7)$, Rh(1)-O(2) $2.217(7)$; P(1)-Rh(1)-P(2) $98.35(12)$, P(1)-Rh(1)-O(1) $81.3(2)$, P(1)-Rh(1)-O(2) $174.8(2)$, P(2)-Rh(1)-O(1) $173.9(2)$, P(2)-Rh(1)-O(2) $82.3(2)$, O(1)-Rh(1)-O(2) $98.7(2)$.

nen Struktur. So zeigt das IR-Spektrum von **6** in CH₂Cl₂ zwei ν_{CO} -Banden bei 2008 (s) und 1971 (w) cm⁻¹, und das ¹H-NMR-Spektrum in CD₂Cl₂ weist für den koordinierten CH₃CN-Liganden ein Signal bei δ = 1.62 auf. Das ³¹P-NMR-Spektrum von **6** in CD₂Cl₂ zeigt ein Signal bei δ = 20.5 (d), dessen Kopplungskonstante ($J_{\text{Rh,P}}$ = 117 Hz) der der bekannten analogen Einkernverbindung [Rh(PPh₃)₂(CO)(CH₃CN)]·[HC(SO₂CF₃)₂] ähnelt ($J_{\text{Rh,P}}$ = 119 Hz).^[16]

Interessanterweise bildet sich, wenn man **4** mit einem Äquivalent 1,4-Phenylendiisocyanid in CD₂Cl₂ zusammenbringt, sofort ein nicht charakterisierter, orangefarbener Niederschlag, der vermutlich ein Oligomer oder Polymer ist, welches durch Verknüpfung über das difunktionelle 1,4-Phenylendiisocyanid entstanden ist. Bei Zugabe von zehn Äquivalenten CH₃CN zu einer Suspension des Niederschlags wird quantitativ **7** [Gl. (1)] gebildet.^[17] Diese Verbindung



wurde durch ¹H-, ³¹P- und NOE-Differenz-Spektroskopie charakterisiert. Die Protonensignale des gebundenen 1,4-Phenylendiisocyanids sind gegenüber denen der metallfreien Verbindung um 1.4 ppm hochfeldverschoben, was auf π - π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Gruppen des Makrocyclus und dem komplexierten Molekül hindeutet.^[18] Bezeichnenderweise zeigt das NOE-Differenz-Spektrum eine Wechselwirkung zwischen den Protonen des komplexierten 1,4-Phenylendiisocyanids und den Methylprotonen des Makrocyclus. Diese Wechselwirkung zeigt deutlich, daß das 1,4-Phenylendiisocyanid-Molekül innerhalb des makromolekularen Käfigs gebunden ist. Die durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelte Festkörperstruktur von **7** stimmt mit unserem Vorschlag für die Struktur von **7** in Lösung überein

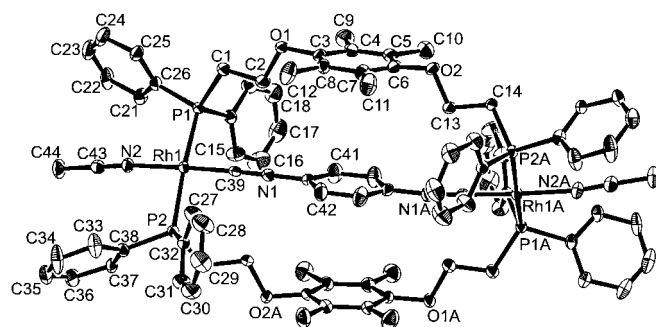


Abb. 2. ORTEP-Darstellung des Komplexes **7** (thermische Ellipsoide für 30% Wahrscheinlichkeit). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die H-Atome nicht abgebildet. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Winkel [°]: Rh(1)-Rh(1a) 11.598(13), Rh(1)-P(1) 2.343(6), Rh(1)-P(2) 2.326(6), Rh(1)-N(2) 2.06(2), Rh(1)-C(39) 1.85(2); P(1)-Rh(1)-P(2) 170.1(2), C(39)-Rh(1)-N(2) 177.4(10), N(2)-Rh(1)-P(2) 90.1(6), N(2)-Rh(1)-P(1) 89.8(6), C(39)-Rh(1)-P(2) 88.8(7), C(39)-Rh(1)-P(1) 91.0(7).

(Abb. 2).^[19] Im festen Zustand sind die aromatischen Gruppen in **7** einheitlich 4.24 Å voneinander entfernt, und die Ebenen der Areneinheiten sind innerhalb 3.1° coplanar. 1,4-Phenylendiisocyanid befindet sich eindeutig innerhalb des Käfigs und ist an jedes Rh^I-Zentrum gebunden.

Mit der hier vorgestellten neuen Synthesemethode können neuartige Homo-Dimetall-Makrocyclen in hohen Ausbeuten aus flexiblen Liganden in einer Eintopfreaktion hergestellt werden. Diese Makrocyclen enthalten Rh^I-Zentren in sterischen und elektronischen Umgebungen, die durch die Wahl der Hilfsliganden festgelegt werden können. Darüber hinaus kann über die Größe des Makrocyclus und die Reaktivität der Metall-Zentren dieser Komplexe deren Fähigkeit zum Einbau von difunktionellen Molekülen gesteuert werden.

Eingegangen am 22. August 1997 [Z10843]

Stichwörter: Makrocyclen • P-Liganden • Rhodium

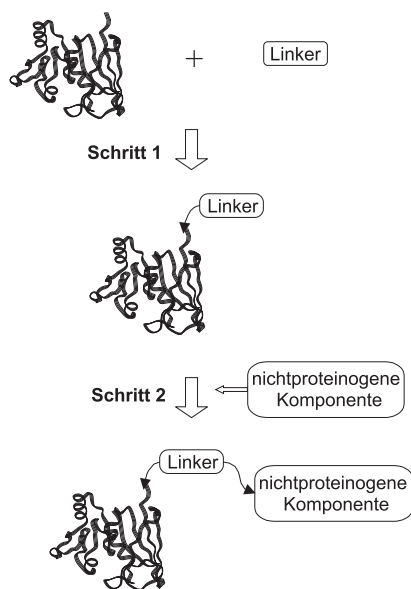
- [1] a) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154; b) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229.
- [2] a) C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1079; b) A. W. Maverick, M. L. Ivie, J. H. Waggenpack, F. R. Fronczek, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2403.
- [3] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.
- [4] a) P. J. Stang, N. E. Persky, *Chem. Commun.* **1997**, 77; b) R. V. Slone, J. T. Hupp, C. L. Stern, T. E. Albrecht-Schmitt, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4096; c) P. M. Stricklen, E. J. Volcko, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2494.
- [5] C. M. Hartshorn, P. J. Steel, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6902.
- [6] A. Bader, E. Lindner, *Coord. Chem. Rev.* **1991**, *108*, 27.
- [7] A. D. Thomas, L. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4160.
- [8] **3**: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 7.46 (m, 8H, PPh₂), 7.34 (m, 12H, PPh₂), 3.68 (q, 4H, OCH₂), 2.66 (t, 4H, PCH₂), 2.33 (s, 12H, CH₃); ³¹P{H}-NMR (CD₂Cl₂): δ = -22 (s); MS (EI): m/z : 590.2 (M^+).
- [9] **4**: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 7.51 (m, 16H, PPh₂), 7.39 (t, 8H, PPh₂), 7.30 (t, 16H, PPh₂), 3.62 (m, 8H, OCH₂), 2.66 (m, 8H, PCH₂), 2.34 (s, 24H, CH₃); MS (FAB⁺): m/z : 1473 (M^+ - BF₄⁻).
- [10] E. T. Singewald, C. A. Mirkin, C. L. Stern, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1725; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1624.
- [11] a) Kristallstrukturdaten von **4** (C₇₆H₈₀B₂F₈O₄P₄Rh₂): trigonal, P31c, a = 22.39145(5), c = 26.4671(9) Å, V = 12035.3(6) Å³, Z = 6, T = 218(2) K, ρ_{ber} = 1.292 g cm⁻³, $R(F)$ = 9.99% für 8529 beobachtete unabhängige Reflexionen ($3^\circ \leq 2\theta \leq 56^\circ$). b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter den Hinterlegungsnummern CSD-380141 (**4**) und -380142 (**7**) angefordert werden.
- [12] D. F. Shriver, P. Atkins, C. H. Langford, *Inorganic Chemistry*, 2. Aufl., W. H. Freeman, New York, **1997**.
- [13] **5**: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 7.60 (m, 40H, PPh₂), 3.85 (m, 8H, OCH₂), 3.27 (m, 8H, PCH₂), 1.88 (s, 24H, CH₃).
- [14] E. T. Singewald, X. Shi, C. A. Mirkin, S. J. Schofer, C. L. Stern, *Organometallics* **1996**, *15*, 3062.
- [15] **6**: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 7.72 (m, 16H, PPh₂), 7.49 (m, 24H, PPh₂), 4.03 (m, 8H, PCH₂), 3.17 (m, 8H, OCH₂), 2.01 (s, 24H, CH₃), 1.62 (s, 6H, CH₃CN).
- [16] A. R. Siedle, W. B. Gleason, R. A. Newmark, R. P. Skarjune, P. A. Lyon, C. G. Markell, K. O. Hodgson, A. L. Roe, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1667.
- [17] **7**: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 7.70 (m, 16H, PPh₂), 7.53 (m, 24H, PPh₂), 5.96 (s, 4H, 1,4-(CN)₂C₆H₄), 3.54 (m, 8H, OCH₂), 3.27 (m, 8H, PCH₂), 1.80 (s, 24H, CH₃), 0.99 (s, 6H, CH₃CN); ³¹P{H}-NMR (CD₂Cl₂): δ = 18 (d, $J_{\text{Rh,P}}$ = 125.0 Hz).
- [18] P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz,

- L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193.
- [19] Kristallstrukturdaten von **7** ($\text{C}_{101}\text{H}_{122}\text{B}_2\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_7\text{P}_4\text{Rh}_2$): tetragonal, $P4_22_1$, $a = 16.6807(1)$, $c = 39.1582(1)$ Å, $V = 10895.6(1)$ Å³, $Z = 4$, $T = 223(2)$ K, $\rho_{\text{ber.}} = 1.266$ g cm⁻³, $R(F) = 7.33$ % für 9088 beobachtete unabhängige Reflexe ($3^\circ \leq 2\theta \leq 56^\circ$).^[11b]

Biokonjugation von Peptiden durch Palladium-katalysierte C-C-Kreuzkupplung in Wasser**

Harald Dibowski und Franz P. Schmidtchen*

Die biologische Aktivität von Proteinen in höheren Organismen hängt oft von Modifizierungen durch kovalent angebundene Strukturelemente ab (z.B. prosthetische Gruppen, Saccharidketten und Membrananker), deren Anknüpfung in vivo enzymatisch erfolgt und die deshalb nicht unmittelbar mit gentechnischen Methoden steuerbar ist. Ein In-vitro-Verfahren zur regioselektiven kovalenten Anknüpfung von nicht proteinogenen Strukturelementen an ein gefaltetes Protein wäre ein willkommenes Werkzeug als Ergänzung zum Einsatz entsprechend disponierter Zelllinien. Die nahe-liegende Strategie dazu wäre ein Zweistufenprozeß, bei dem zunächst eine besonders funktionalisierte Aminosäure auf bekanntem Weg in die gewünschte Position der Primärsequenz eingebaut würde (in Schema 1 ist dies der N-Terminus eines fertig gefalteten Proteins).^[1] Im nächsten Schritt, der zum fertigen Biokonjugat führt, müßte daran die weitere Komponente geknüpft werden (Schema 1).



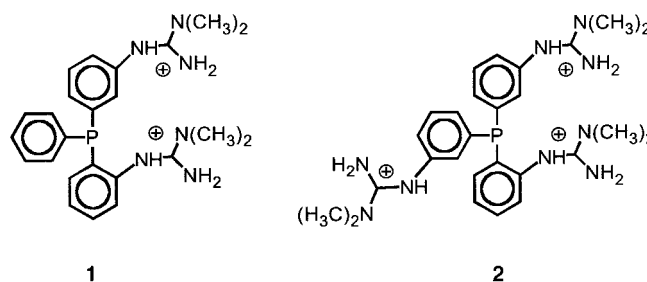
Schema 1. Aufbau eines Biokonjugats über einen Zweistufenprozeß.

[*] Prof. Dr. F. P. Schmidtchen, Dr. H. Dibowski
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Telefax: Int. + 89/289-13345
E-mail: FPSchmid@nucleus.org.chemie.tu-muenchen.de

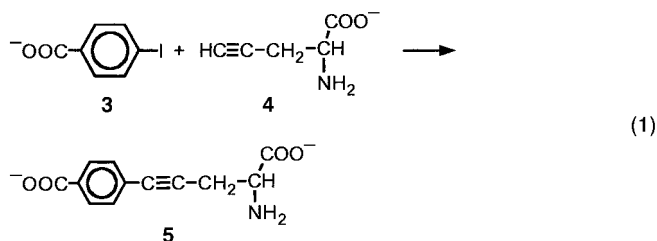
[**] Diese Arbeit wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Projekt-Nr. 03D0002D6) gefördert. Wir danken auch dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung.

Neben chemoselektiver und permanenter Verankerung der beiden Einheiten sollte dieser zweite, nichtenzymatische Schritt die Kupplung der Komponenten unter milden Reaktionsbedingungen in Wasser ermöglichen, um die fragile Tertiärstruktur der Proteine nicht zu schädigen. Darüber hinaus müßte eine hohe Reaktivität garantiert werden, damit die bimolekulare Kupplung auch bei den sehr kleinen Konzentrationen der Biopolymere in akzeptablen Zeiträumen ermöglicht wird. Hier berichten wir über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Aryliodiden mit terminalen Alkinen, die Castro-Stephens-Sonogashira-Reaktion,^[5] mit einem in situ gebildeten Palladium-Guanidinophosphan-Katalysator in Wasser, die diese Anforderungen erfüllt.

Bei wasserlöslichen Palladiumkatalysatoren für C-C-Kreuzkupplungen werden vorzugsweise sulfonierte anionische Triphenylphosphane als Liganden verwendet.^[6] Unter den obligatorisch basischen Reaktionsbedingungen der Sonogashira-Reaktion liegen Proteine aber ebenfalls als Anionen vor, so daß bei der Katalyse an einem anionischen Metallkomplex eine elektrostatische Hürde zu überwinden wäre. Experimentell wird eine deutlich verbesserte katalytische Aktivität mit den kürzlich von uns hergestellten, kationischen Guanidinophosphanen **1** und **2** festgestellt, die ebenso hydrophil wie die sulfonierten Analoga und dabei wesentlich oxidationsstabiler sind.^[7]



In ersten Versuchen wurden nichtnatürliche freie Aminosäuren, die entweder Alkin- oder Iodarylgruppen enthielten, mit den komplementären Reaktionspartnern in wäßrigem Acetonitril ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN} = 7:3$) bei 50°C umgesetzt. Die Reaktion von *p*-Iodbenzoat **3** mit Propargylglycin **4** lieferte innerhalb von ca. 3 h das Kreuzkupplungsprodukt **5** in 75 % Ausbeute [Reaktion (1)], ohne daß das Produkt der Alkin-



Homokupplung auftrat. Unter denselben Bedingungen (siehe Tabelle 1) reagierte 3-Iodtyrosin **6** mit Propiolsäure **7** in 25 h in 86 % Ausbeute zum Kreuzkupplungsprodukt **8**, das unter sauren Aufarbeitungsbedingungen isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden konnte [Reaktion (2)].