

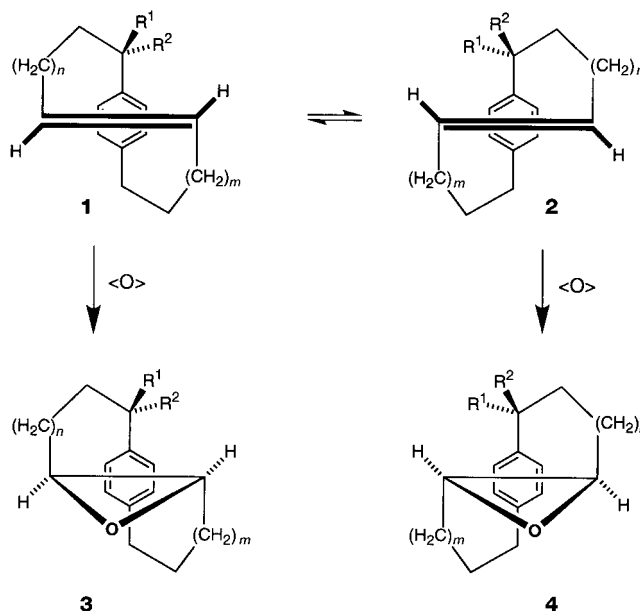
Stichwörter: Bioanorganische Chemie • Cytostatica • Titan • Transferrin

- [1] B. K. Keppler, C. Friesen, H. Vongerichten, E. Vogel in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, **1993**, S. 297–323.
- [2] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf in *Metal Compounds in Cancer Therapy* (Hrsg.: S. P. Fricker), Chapman & Hall, London, **1994**, S. 109–146; b) C. Christodoulou, D. Ferry, D. Fyfe, A. Young, J. Doran, G. Sass, A. Eliopoulos, T. Sheehan, D. J. Kerr, *Proc. 88th Annu. Meeting Am. Assoc. Cancer Res.* **1997**, 38, 222.
- [3] K. Ishiwata, T. Ido, M. Monma, M. Murakami, H. Fukuda, M. Kameyama, K. Yamada, S. Endo, S. Yoshioka, T. Sato, T. Matsuzawa, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, 42, 707–712.
- [4] S. G. Ward, R. C. Taylor in *Metal-based Antitumor Drugs* (Hrsg.: M. F. Gielen), Freund, London, **1988**, S. 1–54.
- [5] F. Kratz, M. Hartmann, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2581–2588.
- [6] Ti^{IV} -Citrat wurde durch Oxidation von Ti^{III} -Citrat hergestellt (siehe Experimentelles). Ti^{III} -Citrat wurde kürzlich als starkes Reduktionsmittel für Proteine genutzt: M. Schreiner, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 110–114. Die Reaktion von Ti^{III} -Citrat mit apo-Transferrin führt zur Einlagerung von Ti^{IV} -Zentren in das Protein.
- [7] Serumtransferrin (hTF) ist ein 80 kDa großes Glycoprotein mit 679 Aminosäuren und zwei oktaedrischen Fe^{III} -Bindungsstellen in flexiblen Zwischendomänenspalten im N- und C-terminalen Ende bestehend aus Carboxylat von Asp63 (Asp392), Phenolat von Tyr95 (Tyr426) und Tyr188 (Tyr517), N-Imidazol von His249 (His585) und dem synergistisch zweizähligen Carbonatanion. Kristallstrukturanalysen des Serumtransferrins: a) S. Bailey, R. W. Evans, R. C. Garratt, B. Gorinsky, S. Hasnain, C. Horsburgh, H. Jhoti, P. F. Lindley, A. Mydin, R. Sarra, J. L. Watson, *Biochemistry* **1988**, 27, 5804–5812; b) H. J. Zuccola, Dissertation, Georgia Institute of Technology, **1993**.
- [8] D. C. Harris, P. Aisen in *Iron Carriers and Iron Proteins* (Hrsg.: T. M. Loefer), VCH, Weinheim, **1989**, S. 69–82.
- [9] W. R. Harris, C. J. Carrano, V. L. Pecoraro, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2231–2237.
- [10] a) T. M. Klapötke, H. Köpf, I. C. Tornieporth-Oetting, P. S. White, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1587–1589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1518–1519; b) J. H. Murray, M. M. Harding, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1936–1941.
- [11] I. Bertini, C. Luchinat, L. Messori, A. Scozzafava, G. Pellacani, M. Sola, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1782–1786.
- [12] J. M. Aramini, P. H. Krygsmann, H. J. Vogel, *Biochemistry* **1994**, 33, 3304–3311.
- [13] J. M. Aramini, H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1988–1993.
- [14] H. Li, P. J. Sadler, H. Sun, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 9483–9489.
- [15] a) H. Li, P. J. Sadler, H. Sun, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 242, 387–393; b) H. Sun, M. C. Cox, H. Li, P. J. Sadler, *Struct. Bonding* **1997**, 88, 71–102.
- [16] P. Pettit, L. D. Pettit, *IUPAC Stability Constants Database*, IUPAC/Academic Software, Otley, Großbritannien, **1993**.
- [17] A. Leibman, P. Aisen, *Blood* **1979**, 53, 1058–1065.
- [18] C. K. Luk, *Biochemistry* **1971**, 10, 2838–2843.
- [19] M. Goubeaud, G. Schreiner, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 110–114.
- [20] N. Cols, N. Romero-Isart, M. Capdevila, B. Oliva, P. González-Duarte, R. González-Duarte, S. Atrian, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, 61, 157–166.
- [21] P. K. Bali, W. R. Harris, *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, 281, 251–256.

Ansa-Makrolide als molekulare Werkbänke: stereokontrollierte *syn*-Additionen an (*E*)-Olefine

Johann Mulzer,* Karin Schein, Jan W. Bats, Jürgen Buschmann und Peter Luger

Stereokontrollierte Dihydroxylierungen und Epoxidierungen von acyclischen 1,2-disubstituierten (*E*)-Olefinen werden in günstigen Fällen katalytisch,^[1] sonst unter substratinduzierter Diastereodifferenzierung durchgeführt, wobei diese Methode allerdings allylische oder homoallylische Hydroxy- oder Amidgruppen erfordert.^[2] Generell ist jedoch eine effektive Seitendifferenzierung wegen der hohen konformativen Beweglichkeit der Substrate erschwert. Wir berichten hier über einen neuen Ansatz zur Lösung dieses Problems; dabei wird das acyclische (*E*)-Olefin durch geeignete funktionelle Gruppen kovalent auf einem Benzolkern in 1,4-Position fixiert und von einer Seite sterisch abgesichert. Ein entscheidendes Problem hierbei ist das zu erwartende^[3] Konformerengleichgewicht der beiden helicalen Formen **1** und **2** (Schema 1): Auch wenn deren Doppelbindung nur von



Schema 1. Arene als „molekulare Werkbänke“.

der „Vorderseite“ angegriffen wird, erhält man zwei Diastereomere, bei der Epoxidierung z. B. **3** bzw. **4**. Stereochemisch einheitlich verläuft die Reaktion erst, wenn durch den Einfluß des Arens eines der beiden Konformere **1** und **2** stark überwiegt. Das Arene wirkt dann gleichsam als „molekulare

[*] Prof. Dr. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie der Universität
Währingerstraße 38, A-1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43)1-31367-2280
E-mail: mulzer@felix.orc.univie.ac.at
Dr. K. Schein, Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt
Dr. J. Buschmann, Prof. Dr. P. Luger
Institut für Kristallographie der Freien Universität Berlin

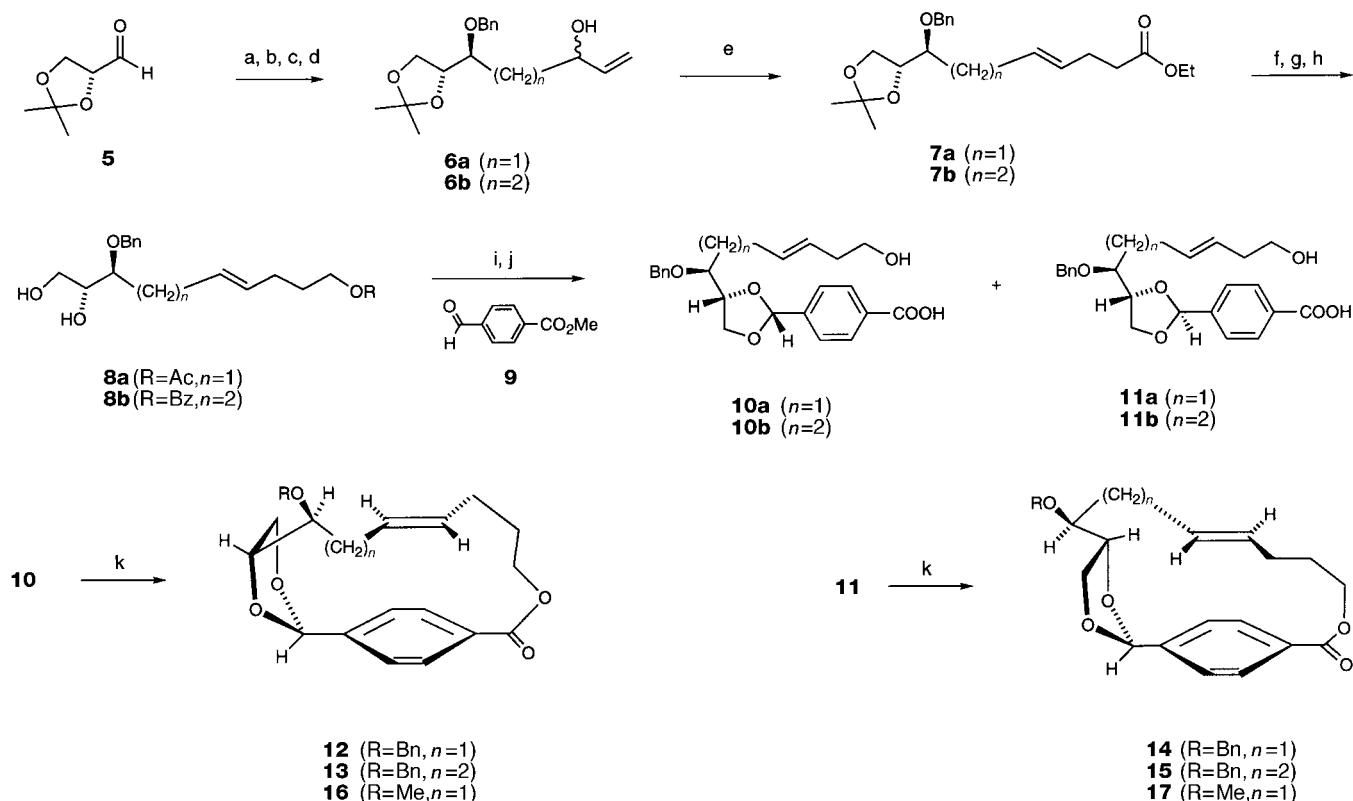
Werkbank“, die das Substrat in der günstigen Anordnung festhält.

Zur Verwirklichung dieses Konzeptes^[4] wählten wir als Modellsubstrate die leicht zugänglichen olefinischen Diole **8**, da sie sich über die Dioleinheit und (nach Desacylierung) über die endständige Hydroxygruppe unter Bildung eines cyclischen Ketals bzw. eines Esters einfach an das Aren **9** knüpfen lassen. Diese funktionellen Gruppen lassen eine bevorzugte konformative Orientierung beim Schließen des Ansa-Makrolidrings erwarten, da Fünfringketale gewöhnlich in der Briefumschlagkonformation vorliegen und sich die Estergruppe coplanar zum Aren ausrichten sollte. Die Verbindungen **8** wurden entsprechend Schema 2 aus (*R*)-Isopropylidenglycerinaldehyd **5** in stereoisomerenreiner Form hergestellt. Durch die Claisen-Johnson-Umlagerung von **6** zu **7** wird die (*E*)-Konfiguration (>95%) der Alkeneinheit sichergestellt. Die bei der Umsetzung von **8** mit **9** als 1:1-Gemisch erhaltenen diastereomeren Acetale wurden nach chromatographischer Trennung im Gramm-Maßstab in die Secosäuren **10a,b** und **11a,b** überführt, deren Makrolactonisierung in 10⁻⁴M Lösung nach dem Yamaguchi-Verfahren^[5] in ca. 60% Ausbeute gelang.

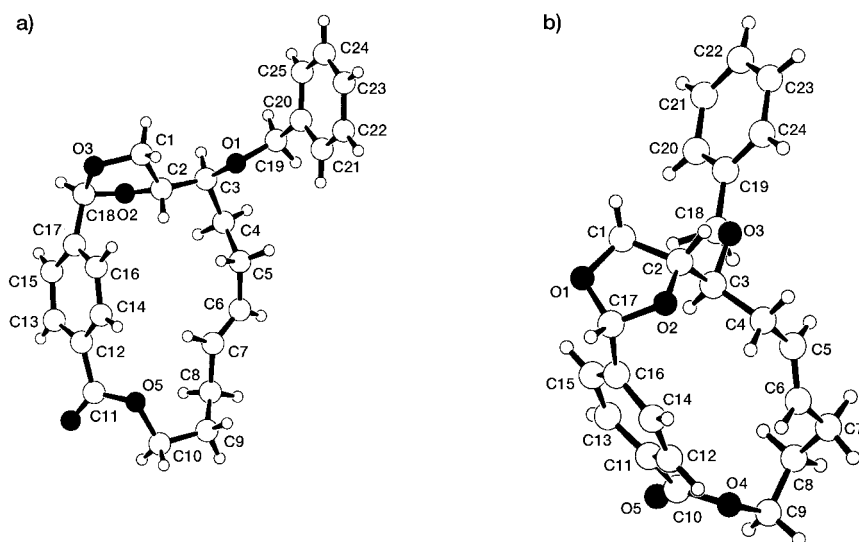
Die Makrolide **12**, **14** und **15** sowie die analog hergestellten Methoxyderivate **16** und **17** sind kristallin und wurden durch Einkristallröntgenbeugung charakterisiert (Beispiele für die Strukturen in Abb. 1).^[6] Allen Verbindungen gemeinsam ist

die wie ein konformativer Anker wirkende antiperiplanare Anordnung der C-O(R)-Bindung und der vicinalen C-O-Bindung des Ketals, die vermutlich auf elektrostatische Abstoßung zurückzuführen ist. Die Benzolringe sind in allen fünf Makroliden wannenförmig deformiert, wobei Bug und Heck der Wanne unabhängig von der Reststruktur jeweils um ca. 0.07 Å aus der Ringebene herausgehoben sind. Die „Porengröße“ des Makrocyclus und damit seine konformative Beweglichkeit nimmt beim Übergang von *n*=2 zu *n*=1 und vom *cis*- zum *trans*-Ketal erheblich ab; entsprechend höher wird die effektive Abschirmung der „Innenseite“. Bemerkenswerterweise wird die Helicität der Doppelbindungseinheit in **12** und **14** ebenso wie in **16** und **17** durch die Konfiguration des Acetalzentrums bestimmt: **14** und **17** haben die gleiche Helicität wie **1**, während **12** und **16** die gleiche Helicität wie **2** haben und bei **15** keine eindeutige Zuordnung möglich ist.

Zur Konformationsanalyse der Verbindungen in Lösung wurden ¹H-NMR-Messungen zwischen -75 und 100 °C durchgeführt. Sie ergeben, daß auch in den „großen“ Lactonen **13** und **15** das Aren erst bei erhöhter Temperatur um die *para*-Achse rotiert. Die Koaleszenztemperaturen der Signale für die *ortho*- und *meta*-Protonen betragen ca. 80 (**15**) und -10 °C (**13**). Bei **12** und **14** tritt dieser Effekt nicht auf. Die Ansa-Kette dürfte jedoch in allen Fällen eine rasche helicale Inversion im Sinne von **1** ⇌ **2** durchlaufen. Darauf deuten erste Studien zur Moleküldynamik von **12**, **14**, **16** und **17** hin,

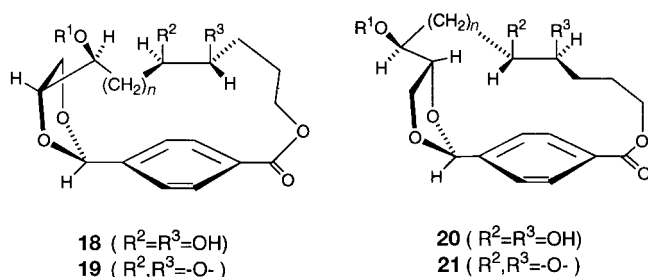


Schema 2. Synthese der Ansa-Makrolidalkene **12–17**. a) Allyl- (für **6a**) oder 3-Butenylmagnesiumbromid (für **6b**), THF, -30 °C; Abtrennung des Hauptisomers; b) NaH, BnCl, DMF; c) O₃/PPh₃, CH₂Cl₂; d) Vinylmagnesiumbromid, THF, 0 °C; **6a** 25, **6b** 31%; e) CH₃C(OEt)₃, kat. EtCO₂H, Toluol, Rückfluß; **7a** 79, **7b** 79%; f) LiAlH₄, THF, 0 °C; g) *n*=1: Ac₂O, CH₂Cl₂/NEt₃ (1/1); *n*=2: BzCl, Pyridin; h) 50proz. HOAc; **8a** 83, **8b** 86%; i) **9**, kat. TsOH, Molekularsieb 4 Å, HPLC-Trennung; j) LiOH, H₂O/MeOH/THF; **10a** 40, **10b** 38, **11a** 38, **11b** 33%; k) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt₃, THF, 2 h, dann DMAP, Toluol, Rückfluß, 20 h; **12** 62, **13** 64, **14** 60, **15** 58%. Bn = Benzyl, Bz = Benzoyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Abb. 1. Strukturen der Ansa-Makrolidolefine **15** (a), **12** (b) und **14** (c) im Kristall.^[6]

sie zeigen aber auch, daß die im Kristall vorliegenden „Helicamere“ im zeitlichen Mittel dominieren.

Die Stereoselektivitäten bei Epoxidierungen und Dihydroxylierungen (Tabelle 1) entsprechen völlig den aus den Strukturen abgeleiteten Erwartungen: Sie sind hoch für die „engen“ Makrolide **12**, **14**, **16** und **17** und niedrig für die



18, 19, 20, 21	R ¹	n
a	Bn	1
b	Bn	2
c	Me	1

„weiten“ Makrolide **13** und **15**. Der bevorzugte Angriff des Reagens erfolgt erwartungsgemäß von „außen“. Das ergibt sich aus den Strukturen^[6] der Diolderivate **18a** und **20a** und

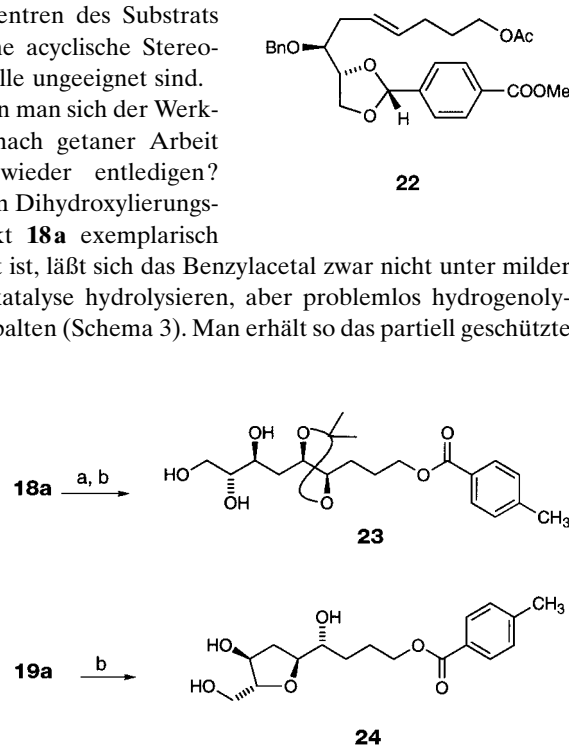
Tabelle 1. Diastereoselektivität bei der *syn*-Addition an die Ansa-Alkene **12**–**17**.

Alken	Diastereoselektivität	
	Epoxidierung ^[a]	Dihydroxylierung ^[b]
13	1.6:1 (19b)	1.5:1 (18b)
15	2.0:1 (21b)	2.1:1 (20b)
16	7.1:1 (19c)	> 20:1 (18c)
12	9.5:1 (19a)	> 20:1 (18a)
17	> 20:1 (21c)	> 12:1 (20c)
14	> 20:1 (21a)	> 20:1 (20a)

[a] *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0.5 M NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 0 °C → RT, 3 h. [b] OsO₄, NMO, Aceton, H₂O, 0 °C → RT, 12 h. Ausbeuten: 76–92 %. *m*CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

Struktur zu erhalten. Da die Dihydroxylierung und die Epoxidierung von **22**, dem acyclischen Analogon von **12**, nahezu unselektiv verlaufen, kann es als sicher angesehen werden, daß die stereogenen Zentren des Substrats für eine acyclische Stereokontrolle ungeeignet sind.

Kann man sich der Werkbank nach getaner Arbeit auch wieder entledigen? Wie am Dihydroxylierungsprodukt **18a** exemplarisch gezeigt ist, läßt sich das Benzylacetal zwar nicht unter milder Säurekatalyse hydrolysieren, aber problemlos hydrogenolytisch spalten (Schema 3). Man erhält so das partiell geschützte

Schema 3. Abspaltung der „Werkbank“. a) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, 94 %; b) H₂/Pd/C, EtOAc; **23** 97, **24** 97 %. PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

Hexolderivat **23**, wobei das Aren als 4-Methylbenzoat-Schutzgruppe an einer der primären Hydroxygruppen verbleibt. Epoxide wie **19a** werden durch S_N2-Angriff der durch die Debenzylierung freigesetzten Hydroxygruppe in Tetrahydrofuran-derivate (z. B. **24**) überführt. Man kann also das in das Makrolid eingebaute Aren **9** als polyfunktionelle Schutzgruppe auffassen, die den Einfluß substrateigener stereogener

Zentren verstärkt und somit einen neuen Typus einer „stereoaktiven Schutzgruppe“^[7] repräsentiert.

Eingegangen am 9. Dezember 1997,
veränderte Fassung am 6. Februar 1998 [Z11247]

Stichwörter: Diastereoselektive Reaktionen • Dihydroxylierungen • Epoxidierungen • Makrocyclen • Schutzgruppen

- [1] Zusammenfassungen: *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**; R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; neue Epoxidierungsmethode: Z.-X. Wang, Y. Tong, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [2] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370; R. W. Hoffmann, *ibid.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [3] Rotationsbarrieren [kJ mol⁻¹]: (*E*)-Cycloocten: 149, (*E*)-Cyclononen: 84, (*E*)-Cyclodecen: 45; A. C. Cope, B. A. Pawson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3649–3651; A. C. Cope, K. Banholzer, H. Keller, B. A. Pawson, J. J. Whang, H. J. S. Winkler, *ibid.* **1965**, *87*, 3644–3649; G. Binsch, J. D. Roberts, *ibid.* **1965**, *87*, 5157–5162.
- [4] Additionen an Ansa-Alkene: P. K. Chowdhury, A. Prella, D. Schomburg, M. Thielmann, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095–1099; Zusammenfassung: E. Winterfeldt, *Chimia* **1993**, *47*, 39–45; zur diastereoselektiven Addition an Doppelbindungen in Makrocyclen: W. C. Still, L. J. MacPherson, T. Harada, J. F. Callahan, A. L. Rheingold, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2275–2281.
- [5] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, Y. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [6] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100826“ 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).
- [7] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056–2083.

Röntgenabsorptionsspektroskopie von Dimethylcupraten: Hinweis auf eine lösungsmittelabhängige Aggregation**

Hui Huang, Chong H. Liang und
James E. Penner-Hahn*

Organokupfer-Reagentien werden in der organischen Synthese häufig eingesetzt. Obwohl ihre Eigenschaften von den experimentellen Bedingungen abhängen, wobei dem Lösungsmittel oft eine Schlüsselstellung zukommt,^[1] ist über die Lösungsmittelabhängigkeit der Strukturen von Organokupfer-Verbindungen wenig bekannt.^[2, 3] Dampfdruckernie-

drigungs- und Röntgenstreuungsmessungen legen nahe, daß Lithiumdimethylcuprat, das aus einem Kupfer(I)-halogenid hergestellt wurde, in Et₂O als dimeres (Me₂CuLi)₂ vorliegt.^[4a] Diese Struktur wird auch durch theoretische Berechnungen unterstützt.^[4b, 5] Im Unterschied dazu deuten neue kryoskopische Messungen darauf hin, daß in THF hauptsächlich monomeres Lithiumdimethylcuprat vorliegt.^[3] Aus Kupfer(I)-halogenid hergestellte Dimethylcuprate ergeben unterschiedliche ¹H- und ⁷Li-NMR-Signale in THF und Et₂O,^[2b] in Übereinstimmung mit unterschiedlichen Strukturen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Zur Zeit gibt es jedoch keine Daten, die einen direkten Vergleich der Cupratstrukturen in verschiedenen Lösungsmitteln ermöglichen. Hier beschreiben wir die Anwendung der Röntgenabsorptionsspektroskopie (XAS) zur Bestimmung der Strukturen von Dimethylcupraten in Et₂O, THF und Dimethylsulfid (DMS).

Die XANES-Spektren (XANES = X-ray absorption near edge structure) aller Dimethylcuprate weisen einen charakteristischen intensiven 1s → 4p-Übergang bei 8982–8983 eV auf, in Einklang mit dem Vorhandensein von zweifach koordiniertem Cu^I (Abb. 1).^[6] Aber im Unterschied zu aus CuCN hergestellten Dimethylcupraten^[7] besteht eine nennenswerte Lösungsmittelabhängigkeit der Spektren einer Mischung aus CuI und zwei Äquivalenten MeLi.

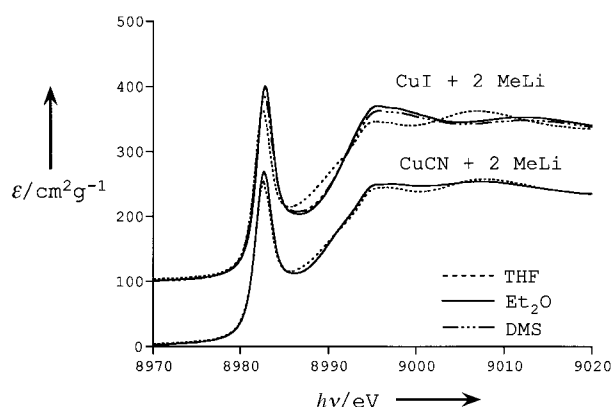


Abb. 1. Normalisierte XANES-Spektren von Mischungen aus CuI und CuCN sowie je zwei Äquivalenten MeLi.

Obwohl alle EXAFS-Daten (EXAFS = Extended X-ray absorption fine structure) von einem Signal für die erste Schale bei $R + \alpha \approx 1.5 \text{ \AA}$ (R = Abstand zwischen absorbierendem und streuendem Atom, α = Phasenverschiebung (ca. -0.4 \AA), $R_{\text{Cu-Cu}} = 1.95 \text{ \AA}$) dominiert werden (Abb. 2, Tabelle 1), was für divalentes Cu charakteristisch ist,^[6, 8] ist die Streuung an der Außenschale lösungsmittelabhängig. Proben in Et₂O oder DMS weisen Maxima bei $R + \alpha \approx 2.3$ bzw. 2.7 \AA auf, die man als Cu-Cu-Wechselwirkungen bei einem Abstand von 2.82 \AA bzw. 3.12 \AA interpretieren kann. Das Vorliegen eines starken Cu-Cu-Charakters deutet an, daß ein beträchtlicher Teil der Kupferzentren als Dimere oder höhere Aggregate in Et₂O und DMS vorliegen. Auch bei den Spektren in THF könnte es Signale in der Außenschale geben, jedoch sind diese viel schwächer und zu längeren Abständen hin verschoben.

Die Cu-Cu-Abstände in kristallographisch charakterisierten [Me₂Cu]_n-Aggregaten betragen $2.67\text{--}3.38 \text{ \AA}$.^[8, 9] Der mit

[*] Prof. Dr. J. E. Penner-Hahn, Dr. H. Huang, C. H. Liang
Department of Chemistry
University of Michigan
Ann Arbor, MI 48109-1055 (USA)
Fax: (+1) 734-647-4865
E-mail: jeph@umich.edu

[**] Die XAS-Spektren wurden am Stanford Synchrotron Radiation Laboratory gemessen. Für die Hilfe bei der Probenherstellung danken wir Prof. William Pearson und Prof. M. David Curtis.