

Tabelle 2. Biologische Aktivität (IC_{50}) bezüglich der HIV-1-RT-Hemmung sowie Cytotoxizitäten gegenüber L1210 und HCT116.

Verb.	HIV-1-RT ^[a] [μ M]	L1210 ^[b] [nM]	HCT116 ^[c] [nM]
1	0.6	0.3	1
2	0.9	2	7
3	0.3	> 100	> 100
4	6	0.008	0.3
5	3	30	30
6	0.4	> 100	> 100
11	0.7	2	6
13	0.9	> 100	> 100
14	0.8	7	n.b. ^[d]
Sandramycin	2	0.001	0.007

[a] Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-I. [b] L1210-Maus-Leukämie-Cytotoxizitätstest. [c] Test mit dem menschlichen Dickdarm-Karzinom HCT116. [d] n.b. = nicht bestimmt.

der Luzopeptine wiesen die gleichen Trends auf, mit dem wichtigen Unterschied, daß die RT-Inhibierung bei den Chinoxapeptinen stärker und die Cytotoxizität niedriger war als bei den Luzopeptinen, wodurch die bei den Chinoxapeptinen festgestellte Selektivität zugunsten der RT-Hemmung verbessert werden konnte. Der Vergleich des Chinoxapeptin-Derivats **14** mit Luzopeptin A **4** ist in dieser Hinsicht aufschlußreich: **14** war gegen HIV-1-RT fast zehnmal wirksamer, im L1210-Cytotoxizitätstest aber 1000mal weniger wirksam als **4**. Die HIV-1-RT-inhibierende Wirkung nimmt in den Reihen Chinoxapeptin C > Chinoxapeptin A und Luzopeptin C > Luzopeptin B > Luzopeptin A ab, wobei die L-Htp-freien Alkohole in beiden Reihen die wirksamsten Substanzen sind. Die Cytotoxizität nimmt dagegen in der umgekehrten Reihenfolge ab: Chinoxapeptin A > Chinoxapeptin C und Luzopeptin A > Luzopeptin B > Luzopeptin C, wobei die L-Htp-freien Alkohole keine Wirksamkeit aufweisen. Somit inhibiert die Synthesevorstufe **3** (Chinoxapeptin C), die bislang noch nicht in der Natur entdeckt wurde, die HIV-1-RT in dieser Reihe am stärksten und weist keine Dosis-begrenzende In-vitro-Cytotoxizität auf – eine Eigenschaft, die **3** zur vielversprechendsten Verbindung aus den bisher untersuchten Reihen macht.

Eingegangen am 12. März 1999 [Z13157]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2424–2426

Stichwörter: Cytostatika · Naturstoffe · Peptide · Struktur-Aktivitäts-Beziehungen · Totalsynthesen

- [1] R. B. Lingham, A. H. M. Hsu, J. A. O'Brien, J. M. Sigmund, M. Sanchez, M. M. Gagliardi, B. K. Heimbuch, O. Genilloud, I. Martin, M. T. Diez, C. F. Hirsch, D. L. Zink, J. M. Liesch, G. E. Koch, S. E. Gartner, G. M. Garrity, N. N. Tsou, G. M. Salituro, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 253.
- [2] G. M. Garrity, O. Genilloud, A. H. M. Hsu, R. B. Lingham, B. Russell, I. Martin, G. M. Salituro, M. Sanchez, J. M. Sigmund, N. N. Tsou (Merck), GB-B 2294265, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 112914g].
- [3] Luzopeptine A–C: M. Konishi, H. Ohkuma, F. Sakai, T. Tsuno, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 148; H. Ohkuma, F. Sakai, Y. Nishiyama, M. Ohbayashi, H. Imanishi, M. Konishi, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1087; K. Tomita, Y. Hoshino, T. Sasahira, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.*

1980, *33*, 1098; Sandramycin: J. A. Matson, J. A. Bush, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1763; J. A. Matson, K. L. Colson, G. N. Belofsky, B. B. Bleiberg, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 162.

- [4] E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1243; M. Konishi, H. Ohkuma, F. Sakai, T. Tsuno, H. Koshiyama, T. Naito, H. Kawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1241.
- [5] Luzopeptine A–C: D. L. Boger, M. W. Ledeboer, M. Kume, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1098; Sandramycin: D. L. Boger, J.-H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11624; D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Saionz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1629.
- [6] D. L. Boger, G. Schüle, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6421.
- [7] EDCI = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, HOEt = 1-Hydroxybenzotriazol, SES = 2-(Trimethylsilyl)ethylsulfonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.
- [8] B. A. Dumaitre, N. Dodic, A. C. M. Daugan, P. M. C. Pianetti (Glaxo S.A.), WO-A 9401408, **1994** [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 31342e].
- [9] I. Arai, A. Mori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8254; A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6447. Die Säurechloride wurden aus den entsprechenden Carbonsäuren hergestellt (0.9 Äquiv. $(COCl)_2$, kat. DMF, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ für 10–15 min, $25^\circ C$ für 1–2 h) und direkt eingesetzt. Carbonsäurevorstufe von (1R,2R)-**10**: $[\alpha]_D^{25} = -74.4$ ($c = 0.29$, EtOH), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -71.9$ ($c = 1.00$, EtOH); Carbonsäurevorstufe von (1S,2S)-**10**: $[\alpha]_D^{25} = +75.6$ ($c = 0.25$, EtOH). Die ^{13}C -NMR-Spektren von **1** und **2** wiesen charakteristische Signale für eine *trans*- und nicht für eine *cis*-2-Methylcyclopropancarbonsäureester-Gruppe auf ($\delta = 18$ (*trans*), 12 (*cis*) für die CH_3 -Gruppe), wodurch die stereochemische Zuordnung auf die Möglichkeiten (1R,2R)-**10** oder (1S,2S)-**10** eingeschränkt wurde.
- [10] D. L. Boger, J.-H. Chen, K. W. Saionz, Q. Jin, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 85; D. L. Boger, K. W. Saionz, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 315.
- [11] D. L. Boger, J.-H. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 919.

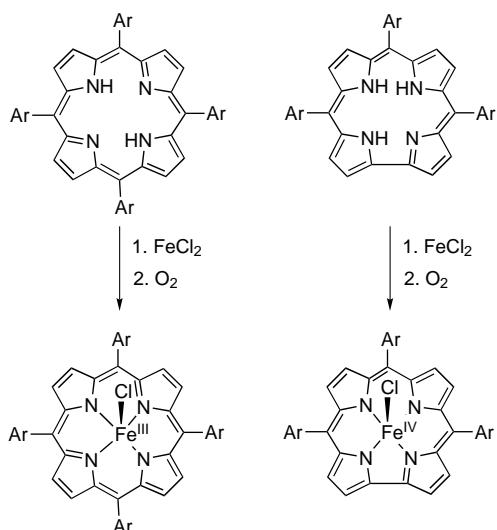
N-substituierte Corrole: eine neue Klasse chiraler Liganden**

Zeev Gross* und Nitsa Galili

Porphyrin-ähnliche Makrocyclen, die viele neuartige physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen, erregen immer größeres Interesse.^[1] Eine Klasse solcher Verbindungen sind die Corrole; ihr Gerüst kann als aromatische Version des Corrins angesehen werden, der Einheit, die im Vitamin-B₁₂-Coenzym an Cobalt koordiniert ist.^[2] Häufiger jedoch werden Corrole als Analoga der Porphyrine mit einem Kohlenstoffatom weniger betrachtet (Schema 1). Beide Makrocyclen sind aromatisch und enthalten im inneren Kern vier Stickstoffatome, die sich zur äquatorialen Koordination von Metallionen eignen.^[3]

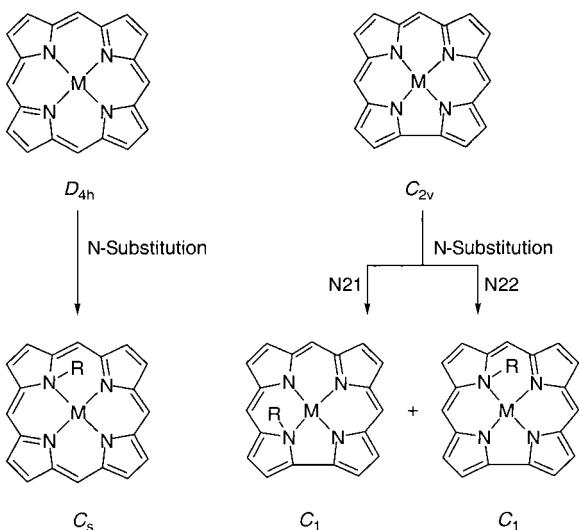
[*] Prof. Dr. Z. Gross, Dr. N. Galili
Department of Chemistry
Technion-Israel Institute of Technology
Haifa 32000 (Israel)
Fax: (+972) 4-8233735
E-mail: chr10zg@tx.technion.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde vom R. and M. Rochlin Research Fund unterstützt. Wir danken Prof. A. Shanzer und Dr. H. Weizman, Rehovot, für die CD-Spektren.



Schema 1. *meso*-Arylsubstituierte Porphyrine (links) und Corrole (rechts) sowie ihre Eisenkomplexe.

Corrole und Porphyrine haben viele spektroskopische und chemische Gemeinsamkeiten.^[2] Als Liganden treten Corrole jedoch trianionisch und nicht dianionisch auf, ihr innerer Kern ist etwas kontrahiert, und ihre Symmetrie (C_{2v}) ist geringer als die der Porphyrine (D_{4h}). Es stellt sich heraus, daß die beiden zuerst genannten Faktoren zu einer bemerkenswerten Stabilisierung von Metallionen in außergewöhnlich hohen Oxidationsstufen führen.^[4] Die unterschiedlichen Symmetrien wiederum zeigen sich unter anderem darin, daß der Ersatz eines der inneren NH-Protonen in Porphyrinen zu nur einem Produkt führt, während im Fall der Corrole zwei Isomere entstehen (N21- und N22-substituierte Corrole, Schema 2).^[5] Außerdem war zu erwarten, daß N-substituierte Corrole, die ja noch über zwei innere NH-Gruppen verfügen, mit zweiwertigen Metallionen stabile Komplexe bilden. Diese Vermutung hat sich bestätigt: Stabile Komplexe wurden mit Ni^{II} , Cu^{II} , Pd^{II} und Co^{II} sowie mit dem einwertigen Rh^I erhalten.^[2] Ein wesentlicher Unterschied zwischen N-substituierten Por-

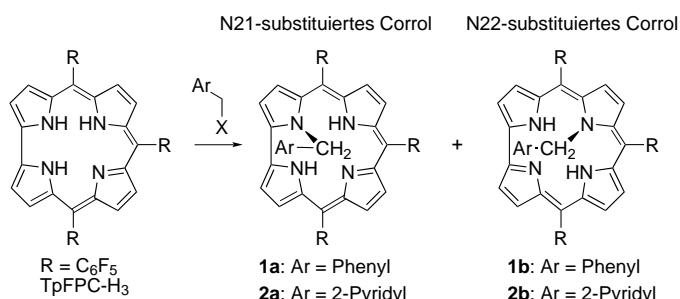


Schema 2. Symmetrie von Porphyrinen und Corrolen und ihre N-substituierten Derivate.

phyrinen und Corrolen hat bisher aber noch keine Beachtung gefunden: die Symmetrien. Die Symmetrie des Produkts, das aus Porphyrinen erhalten wird, ist zwar recht gering (C_s), eine Spiegelebene bleibt aber erhalten (sie halbiert den N-substituierten Pyrrolring). Dagegen weisen N-substituierte Corrole, wie in Schema 2 leicht zu erkennen ist, überhaupt kein Symmetrieelement auf, d.h., ihre Symmetrie ist C_1 . Dies gilt sowohl für N21- als auch für N22-substituierte Corrole. Doch trotz nunmehr fast 35 Jahren Forschung war bisher nie diskutiert worden, daß N-substituierte Corrole chiral sind.

Das erste Corrol wurde 1964 beschrieben,^[6] und 1965 gelang die Synthese des ersten N-substituierten Corrols;^[5] die Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet blieb jedoch eher gering, da zufriedenstellend kurze und einfache Synthesewege erst in den letzten Jahren gefunden wurden.^[7] Wir konnten kürzlich mit der direkten Synthese von 5,10,15-Tris(pentafluorophenyl)corrol (TpFPC-H₃, siehe Schema 3) aus Pyrrol und Pentafluorbenzaldehyd einen Beitrag dazu leisten.^[8] Eine interessante Eigenschaft von TpFPC-H₃ ist seine strukturelle Ähnlichkeit mit 5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin, dessen Metallkomplexe zu den erfolgreichsten Oxidationskatalysatoren gehören; dies veranlaßte uns zur Synthese einer Reihe von Metallkomplexen mit TpFPC-H₃. Bei dieser wohl ersten Nutzung von Corrolen konnten wir zeigen, daß ihre Komplexe in der Tat überaus wirksame Katalysatoren sind.^[9]

Wir beschreiben nun mehrere N-substituierte Corrole, um deutlich zu machen, wie leicht diese chiralen, metallbindenden Makrocyclen zugänglich sind. Ausgegangen wurde bei allen Synthesen von TpFPC-H₃, das mit Benzylchlorid oder 2-(Chlormethyl)pyridin in guten Gesamtausbeuten (74% bzw. 90%, siehe *Experimentelles*) zu den *N*-Benzylcorrolen **1a**, **b** bzw. den *N*-Picolylcorrolen **2a**, **b** (Schema 3) umgesetzt wurde. In beiden Fällen ließen sich die N21- und N22-substituierten Corrole säulenchromatographisch problemlos trennen (**1a**:**1b** = 1.2:1, **2a**:**2b** = 1.5:1).



Schema 3. Reaktion von TpFPC-H₃ mit Arylmethylhalogeniden zu N21- und N22-substituierten Corrolen.

Es gibt mehrere Möglichkeiten nachzuweisen, daß beide Isomere chiral sind, wie wir am Beispiel von **2a** zeigen wollen. Die Chiralität von **2a** hat zunächst zur Folge, daß die Benzylprotonen nicht äquivalent, sondern diastereotrop sind. Dies zeigt sich im ¹H-NMR-Spektrum, in dem diese Protonen – deren Signale sich leicht identifizieren lassen, da sie aufgrund des Corrol-Ringstroms bei hohem Feld liegen – als zwei miteinander koppelnde Signale erscheinen (Abbildung 1a). Ferner verdoppelt sich die Zahl der NMR-Signale

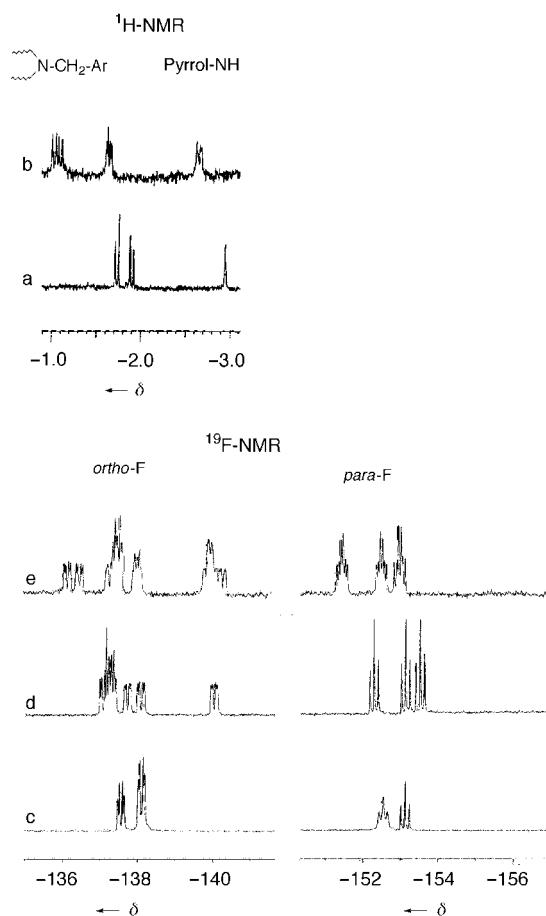


Abbildung 1. Hochfeldbereiche der ^1H -NMR-Spektren von a) **2a** und b) **2b** in Gegenwart von (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure im Überschuss. Ausschnitte aus den ^{19}F -NMR-Spektren von c) TpFPC-H_3 , d) **2a** und e) **2b** in Gegenwart von (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure im Überschuss.

in Gegenwart einer unichiralen^[10] Säure, da damit diastereomere Salze gebildet werden (Abbildung 1b). Auch die ^{19}F -NMR-Spektren sind sehr aufschlußreich, wie an Abbildung 1c–e deutlich wird. Das unterste Spektrum ist von TpFPC-H_3 , das mittlere von **2a** und das oberste von **2b** in Gegenwart von (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure. Von unten nach oben nimmt die Zahl der *para*-F-Signale zu, und zwar von zwei (im Verhältnis 2:1) über drei auf sechs. Dies entspricht genau den für C_{2v} -symmetrisches TpFPC-H_3 , C_1 -symmetrisches **2a** bzw. die beiden diastereomeren Salze aus **2a** und der unichiralen Säure erwarteten Mustern.

Durch HPLC an Chiralcel OD, einer chiralen Säule, die schon zur Trennung von chiralen Porphyrinen verwendet wurde,^[11] konnten alle vier N-substituierten Corrole in ihre Enantiomere getrennt werden. Dies ist für **2a** im Einschub von Abbildung 2 zu sehen, der das HPLC-Profil des Racemats wiedergibt. Abbildung 2 zeigt außerdem die CD-Spektren der getrennten Enantiomere von **2a**, die mit mehr als 98 % ee gewonnen wurden.

Chirale Corrole haben mehrere deutliche Vorteile gegenüber anderen verwandten chiralen Liganden. Beispielsweise lassen sie sich in zwei sehr einfachen Schritten herstellen, für die nur Pyrrol, ein Aldehyd und ein Arylmethylhalogenid benötigt werden. Dies steht in krassem Gegensatz zum

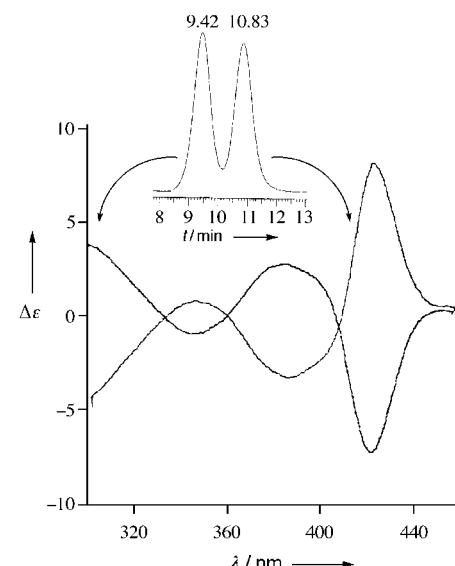
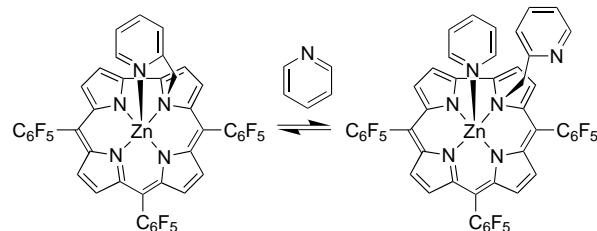


Abbildung 2. CD-Spektren der getrennten Enantiomere von **2a**. Einschub: HPLC-Profil des Racemats von **2a**.

gängigsten Verfahren zur Synthese chiraler Porphyrine, das viele Synthesestufen und die kovalente Verknüpfung mit chiralen Molekülen erfordert.^[12] Die letztgenannte Einschränkung gilt auch für die chiralen *N,N*-Bis(salicylidene)-ethylendiamin-Dianionen (Salene),^[13] die hervorragende Katalysatoren für eine Reihe von Umwandlungen sind. Ein weiterer wichtiger Faktor bei der asymmetrischen Katalyse durch Metallkomplexe mit chiralen Liganden ist die räumliche Nähe von Chiralitätszentrum und Zentralatom. Es wird vermutet, daß hierin der wesentliche Grund zu sehen ist, warum bei der asymmetrischen Induktion Metallkomplexe chiraler Salene generell solchen chiraler Porphyrine überlegen sind.^[12] In den Komplexen chiraler Corrole sind sich Chiralitätszentrum und Zentralatom sogar noch näher als in den Salenkomplexen. Schließlich sind hinsichtlich der Stickstoff-Substituenten überaus viele Variationen möglich, wodurch ein Design der Verbindungen für spezifische Zwecke besonders einfach wird.

Als ersten Schritt in diese Richtung stellten wir den Zink(II)-Komplex von **2a** aus **2a** und Zinkacetat in Pyridin her. Das Produkt enthielt zunächst noch ein an das Metallatom koordiniertes Pyridinmolekül; nach der säulenchromatographischen Reinigung war dieses Pyridinmolekül durch die Pyridineinheit des Picolylsubstituenten ersetzt. Dieser Prozeß ließ sich durch Zugabe von Pyridin umkehren (Schema 4) und konnte NMR-spektroskopisch gut verfolgt werden (Abbildung 3). Bemerkenswert ist, daß das externe Pyridinmolekül



Schema 4. Zugabe von Pyridin zum säulenchromatographisch gereinigten Zinkkomplex von **2a**.

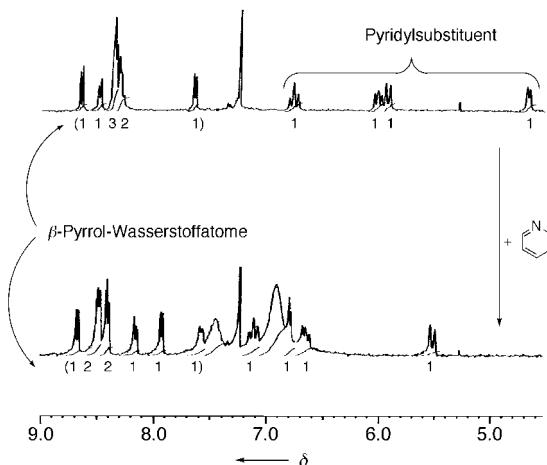


Abbildung 3. ^1H -NMR-Spektren des Zinkkomplexes von **2a** ohne (oben) und mit zugesetztem Pyridin (unten); siehe auch Schema 4.

höchstwahrscheinlich dieselbe Koordinationsstelle besetzt wie die Picolygruppe, was in der starken Tieffeldverschiebung der benzylyischen Protonen nach der Koordinierung ($\Delta\delta = 2.33$ ppm) zum Ausdruck kommt. In einem analogen Experiment mit dem Zink(II)-Komplex von **1a** erfuhren die Signale der benzylyischen Protonen keine wesentliche Veränderung. Die Kombination eines Lewis-aciden Metallatoms mit dem nucleophilen Pyridinring in einer chiralen Umgebung liefert im Fall des Zn^{II}-Komplexes von **2a** ein hervorragendes Reaktionszentrum.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß wir einen einfachen Zugang zu chiralen, N-substituierten Corrolen gefunden haben, der nur gängige und handelsübliche Ausgangsverbindungen erfordert und mit zwei Syntheseschritten auskommt. Die großen Vorteile dieser Makrocyclen sind der geringe räumliche Abstand zwischen dem Chiralitätszentrum und einem koordinierten Metallatom und die große Variationsbreite im Hinblick auf die Stickstoff-Substituenten. Wir sind sicher, daß die Ergebnisse dieser Untersuchung von großer Bedeutung für metallkatalysierte asymmetrische Umwandlungen von prochiralen Kohlenwasserstoffverbindungen sind – ein Gebiet, das im Zentrum des wissenschaftlichen und industriellen Interesses steht.^[14]

Experimentelles

1a, b: Eine Lösung von TpFPC-H₃ (46 mg, 58 μmol) und Benzylbromid (70 μL , 0.58 mmol) in wasserfreiem Toluol (25 mL) wurde 4 h in Gegenwart von trockenem K₂CO₃ (0.16 g) erhitzt. Säulenchromatographische Trennung an basischem Aluminiumoxid (100:2 Hexan:EtOAc) ergab 17 mg (33%) **1b** (eluiert zuerst) und 21 mg (41%) **1a**.

1a: UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon \times 10^{-3}) = 412$ (126.9), 572 (25.7), 612 nm (18.5); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 8.80$ (dd, $J_1 = 4.28$, $J_2 = 2.14$ Hz, 1H), 8.72 (br. d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 8.59 (m, 3H), 8.39 (d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), -2.03 (d, $J = 13.92$ Hz, 1H), -2.34 (d, $J = 14.99$ Hz, 1H), -3.07 (br. s, 2H); ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -137.15$ (dd, $J_1 = 27.6$, $J_2 = 10.2$ Hz, 1F), -137.52 (dt, $J_1 = 27.0$, $J_2 = 9.8$ Hz, 2F), -137.95 (dd, $J_1 = 27.6$, $J_2 = 9.8$ Hz, 1F), -139.70 (d, $J = 22.8$, 1F), -152.10 (t, $J = 22.0$ Hz, 1F), -153.05 (t, $J = 22.4$ Hz, 1F), -153.43 (t, $J = 22.0$ Hz, 1F), -161.7 (m, 2F), -162.2 (m, 4F).

1b: UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 428$ (Soret), 520, 560, 590, 648 nm; ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 9.11$ (t, $J = 4.28$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 8.64 (d,

$J = 4.28$ Hz, 1H), 8.59 (br. s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.35$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.28$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.35$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), -2.99 (br. s, 2H), -3.48 (d, $J = 14.99$ Hz, 1H), -4.09 (d, $J = 13.92$ Hz, 1H); ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -137.43$ (dt, $J_1 = 24.87$, $J_2 = 9.04$ Hz, 2F), -137.92 (dd, $J_1 = 27.13$, $J_2 = 9.04$ Hz, 1F), -138.6 (br. t, $J = 27.13$ Hz, 2F), -139.47 (br. d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -152.22 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -152.64 (t, $J = 20.35$ Hz, 1F), -153.10 (t, $J = 20.35$ Hz, 1F), -161.9 (m, 6F); HR-MS (Positiv-Ionen-Modus): $m/z: 887.123$ (ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{F}_{15}$: 887.129).

2a, b: Das Vorgehen war dasselbe wie bei der Synthese von **1a, b**, jedoch mit 2-(Chlormethyl)pyridin-Hydrochlorid anstelle von Benzylchlorid. Es entstand ein Gemisch aus **2a** und **2b** im Verhältnis 1.5:1 (Ausbeute 90%), aus dem durch Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Hexan 20 mg **2a** und 10 mg **2b** gewonnen wurden.

2a: UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon \times 10^{-3}) = 412$ (133.4), 572 (27.1), 612 nm (12.6); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 8.84$ (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 8.64 (br. s, 1H), 8.52 (m, 3H), 8.33 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.66$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), -1.70 (d, $J = 15.87$ Hz, 1H), -1.88 (d, $J = 15.87$ Hz, 1H), -2.92 (br. s, 2H); ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -137.22$ (m, 3F), -137.73 (d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -138.07 (dd, $J_1 = 22.61$, $J_2 = 9.04$ Hz, 1F), -140.01 (d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -152.25 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -153.09 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -153.48 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -162.1 (m, 6F).

2b: UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon \times 10^{-3}) = 428$ (146.1), 520 (6.7), 560 (11.7), 596, 650 nm; ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 9.12$ (t, $J = 4.66$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 4.66$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.59$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J_1 = 8.39$, $J_2 = 1.86$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J_1 = 5.59$, $J_2 = 2.80$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), -3.12 (br. s, 2H), -3.28 (d, $J = 15.84$ Hz, 1H), -3.94 (d, $J = 15.84$ Hz, 1H); ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -137.56$ (t, $J = 27.13$ Hz, 3F), -138.64 (d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -138.88 (d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -139.72 (d, $J = 22.61$ Hz, 1F), -152.23 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -152.68 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -153.24 (t, $J = 22.61$ Hz, 1F), -161.9 (m, 6F).

Eingegangen am 16. Februar 1999 [Z13040]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2366–2369

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Corrole • Enantiomerentrennung • Porphyrinoide

- [1] a) J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Expanded, Contracted, & Isomeric Porphyrins*, Pergamon, Oxford, **1997**, S. 1–503; b) A. Jasat, D. Dolphin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2267; c) E. Vogel, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1461.
- [2] a) S. Licoccia, R. Paolesse, *Struct. Bonding* **1995**, *84*, 71–133; b) Lit. [1a], S. 11–125.
- [3] Zu Metallen, die mit Corrolen komplexiert wurden, aber nicht in den Übersichten von Lit. [2] enthalten sind, siehe a) M. K. Tse, Z. Zhang, T. C. W. Mak, K. S. Chan, *Chem. Commun.* **1998**, 1199; b) R. Paolesse, T. Boschi, S. Licoccia, R. G. Khouri, K. M. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 1119.
- [4] S. Will, J. Lex, E. Vogel, H. Schmickler, J. P. Gisselbrecht, C. Haubtmann, M. Bernard, M. Gross, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 357, zit. Lit.
- [5] Erster Bericht über die N-Substitution an Corrolen: A. W. Johnson, I. T. Kay, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1620; Übersicht über N-substituierte Porphyrine und Corrole: A. H. Jackson in *The Porphyrins, Vol. I* (Hrsg.: D. Dolphin), Academic Press, New York, **1979**, Kap. 8.
- [6] A. W. Johnson, I. T. Kay, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 89.
- [7] a) S. Licoccia, M. L. Di Vona, R. Paolesse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3190–3195; b) S. Neya, K. Ohyama, N. Funasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4113.
- [8] a) Z. Gross (Technion), IL-A 126426; b) Z. Gross, N. Galili, I. Saltsman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1427.
- [9] a) Z. Gross, L. Simkhovich, N. Galili, *Chem. Commun.* **1999**, 599; b) siehe auch *Chem. Eng. News* **1999**, *77*(15), 37.

- [10] Zur Bezeichnung „unichiral“ und zu ihren Vorzügen gegenüber anderen Ausdrücken siehe J. Gal, *Enantiomer* **1998**, 3, 263.
- [11] H. Kubo, T. Aida, S. Inoue, Y. Akamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1015.
- [12] J. P. Collman, X. Zhang, V. J. Lee, E. S. Uffelman, J. I. Brauman, *Science* **1993**, 261, 1404, zit. Lit.
- [13] E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 159–202.
- [14] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry*, Wiley, Chichester, **1992**.

Ein Poly(*para*-phenylen) mit hydrophilen und hydrophoben Dendronen: Prototyp eines amphiphilen Zylinders mit dem Potential zur Segregation längs der Hauptachse**

Zhishan Bo, Jürgen P. Rabe und A. Dieter Schlüter*

Zwei Unterklassen der Dendrimere^[1] wurde in letzter Zeit intensiv entwickelt. Solche mit punktförmigen Kernen und amphiphilem Charakter und solche mit polymeren Kernen und homophilen Eigenschaften. Das Interesse an ersteren röhrt hauptsächlich von ihrer ungewöhnlichen Gestalt und Größe her, wodurch das Arsenal der bekannten, viel kleineren Amphiphile ergänzt wird.^[2] Die Verbindungen der zweiten Unterkasse sind wegen ihres einzigartigen Mesophasenverhaltens^[3] und der Entdeckung von Interesse, daß einige von ihnen als zylindrische, formtreue Nanoobjekte mit Längen im Bereich von 30 bis 100 nm und Durchmessern von 2 bis 5 nm betrachtet werden können.^[4] Mit Blick auf diese wichtigen Entwicklungen, sowohl für die supramolekulare als auch für die Nanochemie, haben wir uns zum Ziel gesetzt, beide Unterklassen zu verschmelzen und so einen Zugang zu amphiphilen Zylindern zu eröffnen, die sich, abhängig vom umgebenden Medium, in zwei Hälften längs der Hauptachse segregieren können (siehe schematische Darstellung **A**). Ein solches Strukturmotiv ist nahezu einzigartig. In der Natur kommt es bei einigen Ionenkanal-

Membranproteinen vor. Die Zielmoleküle weckten daher unser Interesse als Modellverbindungen für solche Proteine.^[5] Weiterhin könnten sie als neuartige und riesige Komponenten von selbst-aggregierenden Strukturen dienen und sollten ein interessantes Grenzflächenverhalten aufweisen. Somit war ein Polymer,

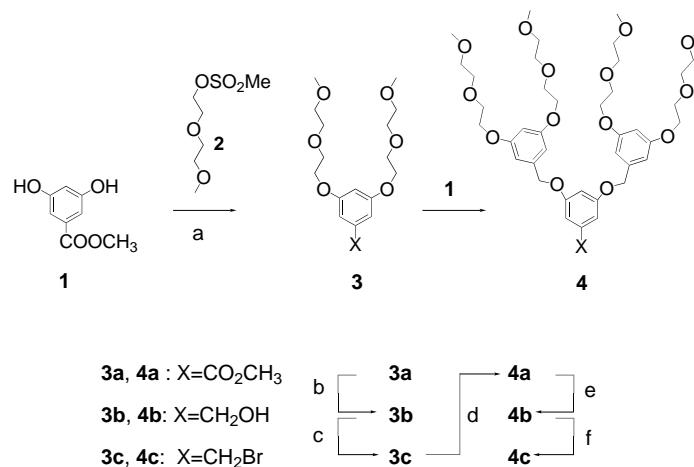
[*] Prof. Dr. A. D. Schlüter, Dr. Z. Bo
Institut für Organische Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, D-14195 Berlin
Fax: (+49) 30-838-3357
E-mail: adschlue@chemie.fu-berlin.de

Prof. Dr. J. P. Rabe
Institut für Physik der Humboldt-Universität
Invalidenstraße 110, D-10115 Berlin

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sfb 448, Teilprojekte A1 und B5) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. J. H. Fuhrhop für hilfreiche Diskussionen.

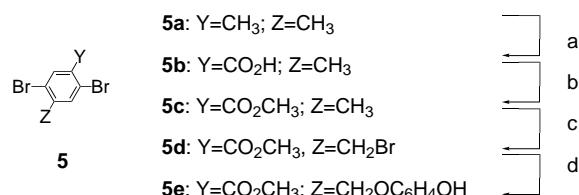
vorzugsweise vom Steife-Stäbchen-Typ, erforderlich, dessen Wiederholungseinheiten mit sterisch anspruchsvollen Substituenten ausgerüstet sind, von denen einer hydrophil und der andere hydrophob ist. Die Synthesestrategie sollte flexibel in bezug auf das erreichbare Hydrophilie/Hydrophobie-Verhältnis sein, da dieses bekannterweise großen Einfluß auf das Aggregationsverhalten von Amphiphilen hat.^[6] Wir beschreiben hier die Synthese des mit unterschiedlichen Dendron-Einheiten substituierten Suzuki-Monomers **8**, seine Polykondensation mit der Diboronsäure **9** zum Prototyp-Amphiphil **10** sowie das Verhalten von **8** und **10** an der Luft/Wasser-Grenzfläche.

Die Synthesen von **8** und **10** sind in Schema 1–4 dargestellt. Das Dendron **4c** wurde nach Standardverfahren hergestellt (Schema 1). Trotz der erforderlichen mehrfachen säulenchromatographischen Reinigung konnte **4c** im 10-g-Maßstab erhalten werden. Die Substitution von **8** mit ungleichen



Schema 1. Synthese des hydrophilen Dendrons **4c**: a) K₂CO₃, DMF, 90 °C, 24 h, 68%; b) LiAlH₄, THF, RT, 24 h, 86%; c) CBr₄, PPh₃, THF, RT, 76%; d) 3,5-Dihydroxybenzoësäuremethylester, K₂CO₃, Aceton, Rückfluß, 24 h, 99%; e) wie b), 88%; f) wie c), 61%.

Dendron-Einheiten wurde durch selektive Oxidation einer Methylgruppe mit Salpetersäure^[7,8] erreicht (**5a** → **5b**, Schema 2). Veresterung und Bromierung lieferten **5d**, das mit Hydrochinon im zehnfachen Überschuß in **5e** überführt wurde. Nach Reinigung durch Filtration über eine kurze Säule und anschließende Umkristallisation erhält man **5e** in 78% Ausbeute. Die Kupplung des Fréchet-Dendrons **6**^[9] mit **5e** lieferte **7a**, dessen Estergruppe über eine kurze Sequenz in



Schema 2. Synthese des unsymmetrisch substituierten Dibrombenzols **5e**: a) 45proz. HNO₃, 7 d, 100 °C, 92%; b) CH₃OH, H₂SO₄, Rückfluß, 16 h, 87%; c) CH₂Cl₂, Br₂, 15 °C, UV, 66%; d) Hydrochinon (10 Äquiv.), K₂CO₃, Aceton, [18]Krone-6, Rückfluß, 24 h, 78%.