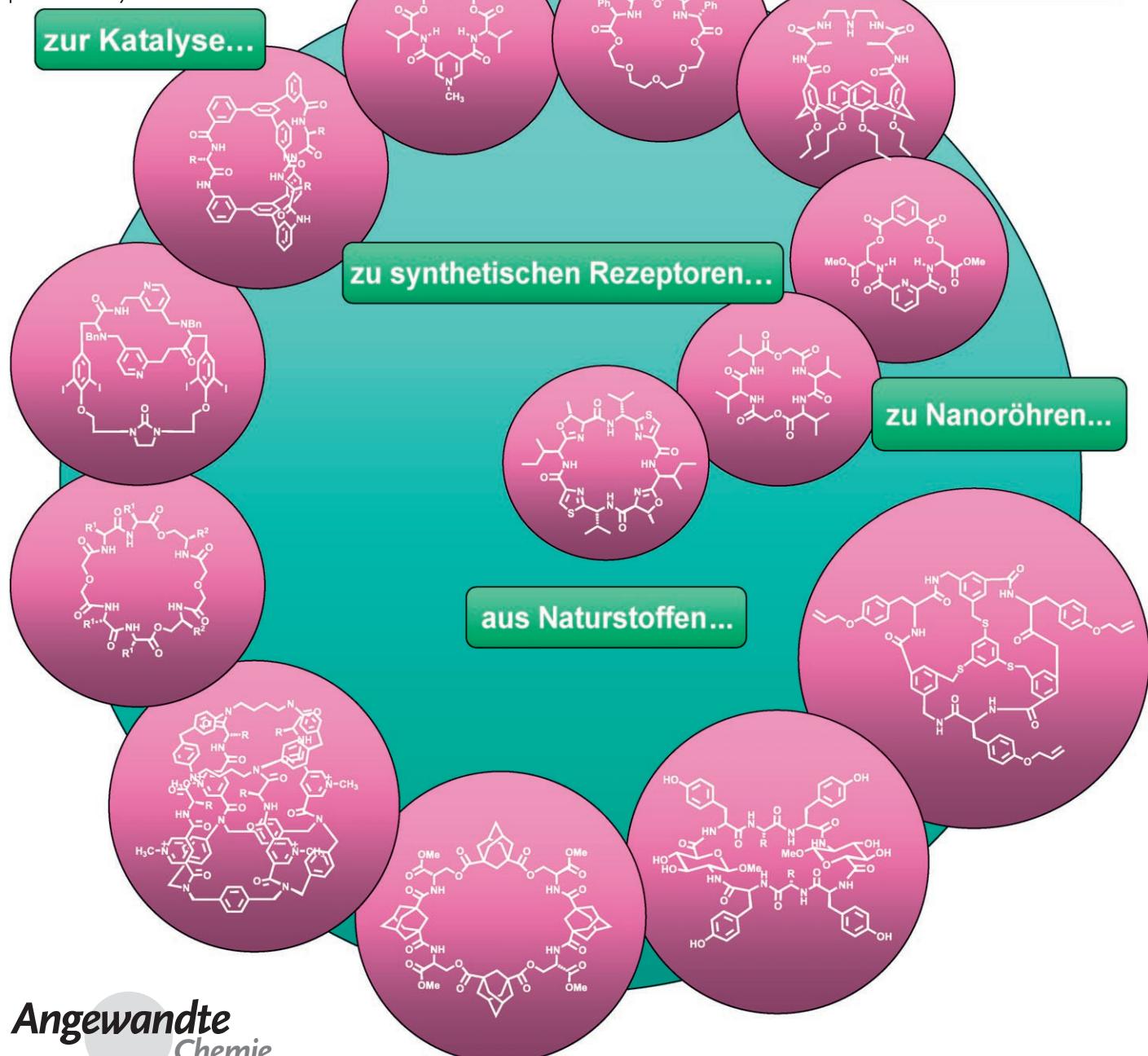


Aminosäurehaltige Makrocyclen – anwendungsnahe Systeme oder nur Syntheseziele?

Susan E. Gibson* und Cristina Lecci

Stichwörter:

Aminosäuren · Biologische Aktivität ·
Homogene Katalyse · Ionentrans-
port · Makrocyclen



Synthese, Struktur und physikalische Eigenschaften von Makrocyclen faszinieren Chemiker seit vielen Jahren. Verbindungen dieser Klasse eignen sich für Anwendungen auf so unterschiedlichen Gebieten wie dem Ionentransport durch Membranen, der Entwicklung neuer Antibiotika oder der Katalyse. Im vorliegenden Aufsatz geben die Autorinnen einen Überblick über die Chemie nichtpeptidischer Makrocyclen, die Derivate von Aminosäuren enthalten. Die Einteilung nach Funktionen – nicht nach Struktur oder Synthese – gibt dabei die Richtung vor: So wird deutlich, dass das Potenzial der vielseitigen Verbindungen, die einfallsreiche Synthesechemiker erdacht haben, noch lange nicht von der anwendungsorientierten Forschung ausgeschöpft worden ist.

Aus dem Inhalt

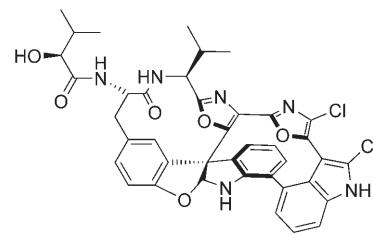
1. Einleitung	1393
2. Membrantransport	1394
3. Aminosäurehaltige Makrocyclen in der Katalyse	1397
4. Gelbildner	1399
5. Organische Nanoröhren	1399
6. Erkennung von Biomolekülen	1400
7. Zusammenfassung und Ausblick	1403

1. Einleitung

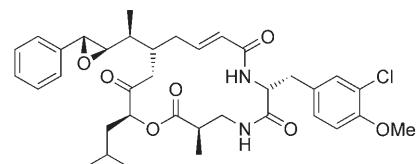
Die Verbindungsklasse der Makrocyclen umfasst eine große Vielfalt von Molekülen mit unterschiedlichen Strukturen und funktionellen Gruppen,^[1] die eine ebenso große Zahl von Funktionen ausüben, etwa beim Ionentransport, beim Gelieren oder in der Katalyse. Seit langem faszinieren die physikalischen Eigenschaften der Makrocyclen gleichermaßen wie ihre synthetisch anspruchsvollen Strukturen.^[2] Heutzutage konzentriert man sich jedoch zunehmend darauf, Moleküle für bestimmte Funktionen maßzuschneiden. Daher haben wir bei unserer Analyse der Chemie der Makrocyclen besonderen Wert darauf gelegt, wie weit die verfügbaren Syntheseverfahren bereits beim Aufbau funktioneller Makrocyclen umgesetzt worden sind. Angesichts der schieren Menge an Forschungsergebnissen zu Makrocyclen beschränken wir uns jedoch auf das repräsentative Teilgebiet der Makrocyclen, die aus Aminosäuren erhalten werden, aber nicht peptidisch sind, da uns diese als ein Bindeglied erschienen: zwischen natürlichen Makrocyclen einerseits und den Versuchen des Menschen, die Funktionen dieser Moleküle zu imitieren oder gar zu verbessern, andererseits.

Bevor wir in den Abschnitten 2–6 auf eine Reihe von Anwendungen synthetischer nichtpeptidischer Makrocyclen, die sich von Aminosäuren ableiten, eingehen, ist es aufschlussreich, zunächst die Funktionen entsprechender natürlicher Makrocyclen zu betrachten.

Diazonamid A^[3] (**1**) aus der Seescheide *Diazona angulata* ist ein potenter Inhibitor der Tubulin-Aggregation in humangen Krebszellen. Sein Wirkungsmechanismus ist zwar noch nicht aufgeklärt, es gibt aber bereits einige Hypothesen über die Art seiner Wechselwirkung mit Tubulin.^[4] So wurde vorgeschlagen, dass Tubulin von Diazonamid A an einer Stelle angegriffen wird, die weit von der Bindungsstelle der Vinca-Alkaloide entfernt ist; darüber hinaus soll es nur schwach an nichtpolymerisiertes Tubulin, stark hingegen an die Enden der Mikrotubuli binden.^[4] Auch Cryptophycin-1 (**2**), das mengenmäßig wichtigste Cryptophycin in Extraktten aus dem Cyanobakterium *Nostoc* sp. GSV224, ist ein potenter Inhibitor der Tubulin-Polymerisation; es soll zudem therapeutisch vorteilhafter sein als Paclitaxel (Taxol).^[5] Eine In-vitro-Un-



Diazonamid A (1)



Cryptophycin-1 (2)

tersuchung zur Wechselwirkung von Cryptophycin-1 mit Tubulin führte zu der Annahme, dass **2** – trotz seines hoch reaktiven Epoxidrings – nicht kovalent an das Protein bindet.^[5c]

Die Komplexierung von Metallkationen ist als Ursache für die biologische Aktivität einiger natürlicher aminosäurehaltiger Makrocyclen angeführt und zum Teil auch nachgewiesen worden. Der Biarylether K-13 (**3**), der aus der Kulturbrühe von *Micromonospora halophytica* subsp. *exilis* K-13 isoliert wurde, inhibiert das Angiotensin-I-Converting-Enzym aus der Familie der Zink-Metalloproteininasen.^[6] Der Inhibitormechanismus beruht dabei wohl auf der Koordination an das Zn²⁺-Ion im aktiven Zentrum von Angiotensin I. Der Li⁺-Komplex von Jaspamid (**4**, Jasplakinolid)

[*] Prof. S. E. Gibson, C. Lecci

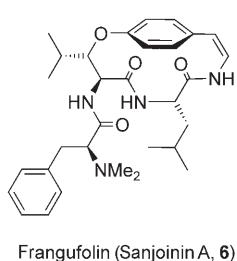
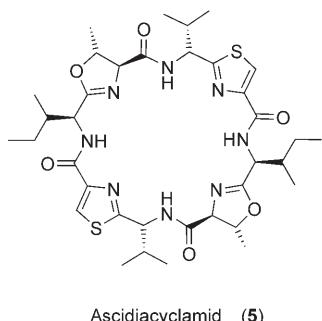
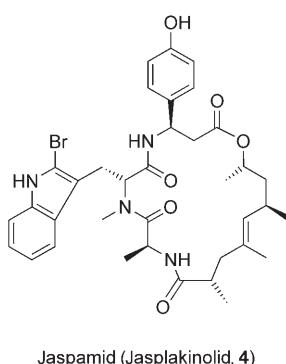
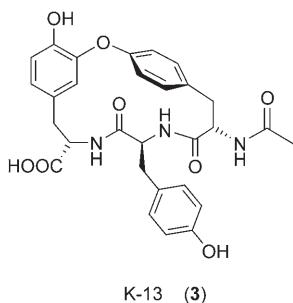
Department of Chemistry

Imperial College London

South Kensington Campus, London SW7 2AY (Großbritannien)

Fax: (+44) 207-594-5804

E-mail: s.gibson@imperial.ac.uk



aus dem Meeresschwamm *Jaspis johnstoni* diente erst kürzlich als Modellverbindung in zahlreichen Untersuchungen zu Kation- π -Wechselwirkungen, denen eine wichtige Rolle in Protein-DNA-Komplexen zugeschrieben wird.^[7] derartige Wechselwirkungen könnten die Aktivität von Jaspamid gegen Krebs und seinen stabilisierenden Einfluss bei der Actin-Polymerisation erklären. Ascidiacyclamid (5) aus der am Großen Barriere-Riff heimischen Seescheide *Lissoclinum patella*^[8] kann in einer hydrophoben Tasche zwei Kupferionen aufnehmen und dieses Metall im Organismus auf eine 10⁵-fach höhere Konzentration als im umgebenden Meerwasser anreichern. Außerdem könnte dieser Makrocyclus, der sich aus abwechselnden heterocyclischen Oxazolin-/Thiazol- und Aminosäure-Einheiten zusammensetzt, an der Aufnahme und dem Transport von CO₂/CO₃²⁻ in Seescheiden beteiligt sein, die CO₃²⁻ in ihre Nadeln einbauen.^[9] Das Alkaloid Frangufolin (6, Sanjoinin A) wurde aus den Blättern von

Rhamnus frangula und aus den Samen von *Zizyphus vulgaris* isoliert.^[10] Es wirkt als Ionophor^[11] und inhibiert effektiv die Aktivierung von Ca²⁺-ATPase durch Calmodulin.^[12]

2. Membrantransport

2.1. Allgemeines

In den vergangenen Jahren wurden verstärkt synthetische Systeme entwickelt, die die Ionophoraktivität von Membranproteinen imitieren. Durch Fermentation von *Streptomyces* erhält man das Cyclopeptid Valinomycin; die antibiotischen Wirkungen dieses ausgiebig untersuchten natürlichen Ionentransporters folgen daraus, dass er Kaliumionen spezifisch bindet. Zellen enthalten gewöhnlich hohe Kalium- und niedrige Natrium-Ionenkonzentrationen, und daher bewirken die spezifische Bindung von Kaliumionen durch Valinomycin und deren anschließender Transport aus der Zelle heraus den Zelltod. Leider ist Valinomycin für therapeutische Zwecke ungeeignet, da es – wie andere natürliche Ionophor-Peptide auch – nicht selektiv toxisch gegen Bakterien wirkt, sondern Säugerzellen gleichermaßen angreift.^[13] Niedermolekulare synthetische Verbindungen mit maßgeschneiderten Eigenschaften für den Transport einer bestimmten Ionenart durch Modellmembranen böten eine nützliche Alternative zu natürlichen Ionenkanälen.

Die Bedingungen beim Transport kleiner Moleküle durch natürliche Membranen werden durch zwei bewährte In-vitro-Modelle gut wiedergegeben. Die einfachste Lösung stellten Cram und Mitarbeiter bereits Ende der 70er Jahre vor, und ihr System mit einer Chloroform-Wasser-Grenzfläche als Modell für eine Flüssigmembran gilt immer noch als Messlatte auf diesem Gebiet.^[14] Die Transportexperimente werden in einem U-Rohr ausgeführt, wenn beispielsweise der unterschiedliche Transport in einer racemischen Mischung enantiomerer Salze durch ein Enantiomer eines Wirtmoleküls gemessen werden soll, oder in einem W-Rohr, wenn es darum geht, den unterschiedlichen Transport beider Enantiomere einer Gastverbindung durch beide Enantiomere eines Wirtmoleküls nebeneinander zu ermitteln.^[14b] Im U-Rohr-Experiment wird die Chloroformlösung der Wirtverbindung in der Krümmung des Rohrs gerührt; eine Lösung von Gastverbindung und LiPF₆ (oder Lithium-, Kalium-, Ammonium-,



Sue E. Gibson absolvierte ihr erstes Examen in Cambridge und promovierte in Oxford bei S. G. Davies. Unterstützt durch ein Royal Society European Fellowship forschte sie an der ETH Zürich bei A. Eschenmoser. 1985 kehrte sie nach Großbritannien an die University of Warwick zurück, bevor sie 1990 Dozentin am Imperial College in London wurde. 1999 wechselte sie auf den Daniell Chair of Chemistry am King's College London, 2003 kehrte sie dann für eine Chei-mieprofessur ans Imperial College zurück. Ihre Forschung umfasst die Anwendung von Übergangsmetallen in der organischen Synthese.



Cristina Lecci schloss ihr Studium an der Universität Pisa (Italien) im April 2002 unter der Anleitung von A. Juliano ab. Sie erforschte dabei die Synthese und Bewertung neuer chiraler stationärer Phasen mit Biselektoren bei der HPLC-Trennung racemischer Gemische von biologischen Substraten. Während ihrer Doktorarbeit (2002–2005) bei S. Gibson untersuchte sie Synthese und Anwendungen von Tricarbonylchrom(0)-Komplexen kleiner und mittlerer Paracyclophane sowie aminosäurehaltige chirale Makrocyclen.

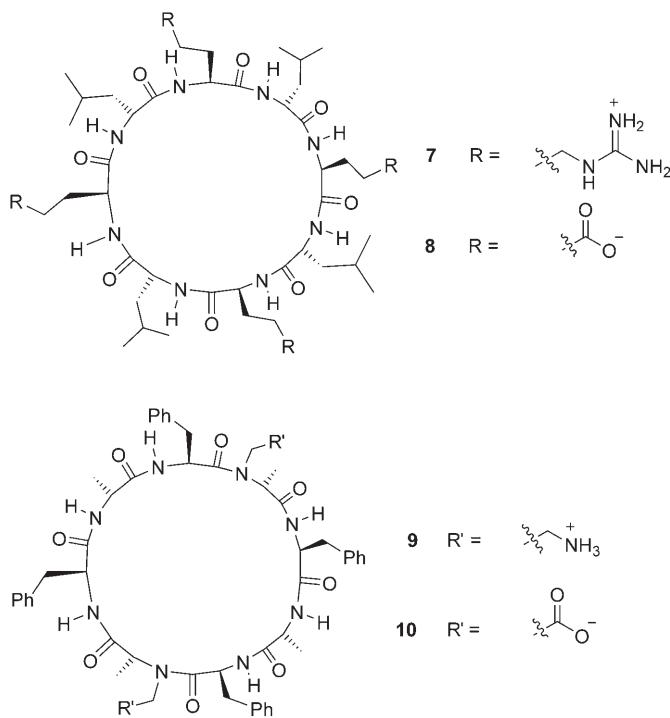
Rubidium- oder Caesium-Pikrat)^[14a] in Wasser liegt in einem Arm auf der CHCl₃-Phase, im anderen Arm ist das CHCl₃ mit Wasser bedeckt. Die Transportgeschwindigkeit des Hexafluorophosphatsalzes jeder Gastverbindung von einem Arm des Rohres in den anderen ergibt sich aus der (zeitlichen) Zunahme der Absorption im UV-Spektrum der Lösung im Zielarm. Untersucht man eine racemische Mischung der Gastverbindung, so kann der Enantiomerenüberschuss der transportierten Gastverbindung im Zielarm polarimetrisch ermittelt werden.^[14b]

Ein fortgeschrittenes Modell, das die Verhältnisse in natürlichen Lipiddoppelschichten besser wiedergibt, geht auf eine Studie aus der Mitte der 70er Jahre zurück.^[15] Dort wurden Änderungen in den spektralen Eigenschaften (etwa der Fluoreszenz) einiger Cyanin-Farbstoffe untersucht, wenn diese mit roten Blutkörperchen und dem natürlichen Ionophor Valinomycin gemischt wurden, und es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, um zu erklären, wie der Farbstoff die durch Valinomycin verursachten Änderungen des Membranpotentials „wahrnimmt“. Wegen der schlechten Reproduzierbarkeit einiger spektroskopischer Experimente mit Blutzellen wechselten die Autoren zu einer synthetischen Modellmembran, die sie durch Ultraschallbehandlung eines Gemisches von Phosphatidylcholin, Cholesterin und KCl-Tris (Tris = Tris(hydroxymethyl)aminomethan) in Form suspenderter Vesikel erhielten. Nach dem Mischen mit einem Cyanin-Farbstoff wurde die Fluoreszenzemission des Systems gemessen. Die Zugabe von Valinomycin führte dann dazu, dass die Fluoreszenz des Farbstoffs drastisch abfiel. Die Autoren begründeten dies mit einer Polarisierung der Membran durch den Valinomycin-vermittelten Transport von Kaliumionen aus den Vesikeln heraus; dadurch steigt die Konzentration des Farbstoffs an der inneren Membranoberfläche, und es bilden sich Farbstoffmultimere, die die Fluoreszenz nachweislich löschen. Für Untersuchungen an planaren Lipiddoppelschichten wurde eine Spielart dieser Modellmembran entwickelt,^[16] aber das beschriebene Verfahren^[15] mit Valinomycin und einem Fluoreszenzfarbstoff als Standardreferenz wird in nahezu unveränderter Form auch heute noch eingesetzt.

2.2. Transport kleiner Moleküle durch Lipidmembranen

Im Mittelpunkt dieses Aufsatzes stehen zwar nichtpeptidische Makrocyclen auf Aminosäurebasis, diesen Abschnitt beginnen wir jedoch mit der Modifizierung von Ionenkanälen durch synthetische Cyclopeptide, um den anschließend vorgestellten Resultaten mit nichtpeptidischen Verbindungen einen Bezugspunkt zu geben. Es wurde untersucht, wie die synthetischen Cyclopeptide **7–10**^[17] pilzförmige heptamere Poren (mit einem 100 Å langen Kanal) beeinflussen, die Staphylokokken- α -Hämolsin (α HL), ein Exotoxin mit 239 Aminosäureeinheiten, in Lipiddoppelschichten öffnet.^[18]

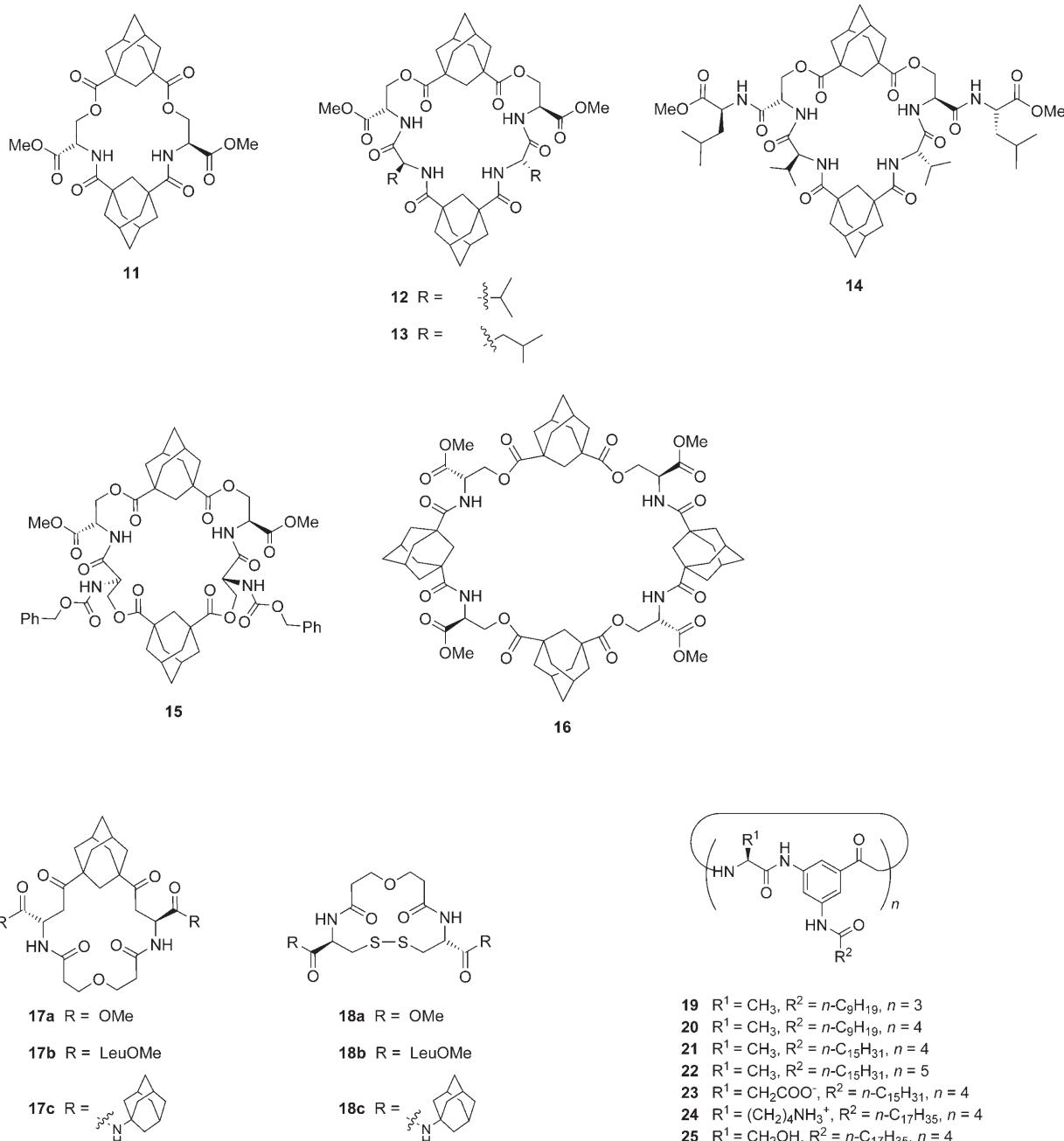
Die Cyclopeptide **7–10** bilden selbst keine Kanäle, sondern sie wirken, indem sie die Leitfähigkeit und Ionenselektivität der α HL-Pore verändern. Durch ihre Präsenz im Inneren (Lumen) des Kanals (die Autoren vermuten, dass die Peptide an einer bestimmten Bindungsstelle mit dem Protein



wechselwirken) erhöhten die beiden positiv geladenen Peptide **7** und **9** die natürliche Selektivität von α HL für Anionen,^[19] wohingegen das negativ geladene Peptid **8** α HL in eine schwach kationenselektive Pore umwandelt. Je nachdem wie hoch das angelegte Umkehrpotential war, ergab das Peptid **10** unterschiedliche Resultate. Diese Studie zeigte auch, dass die positiv geladenen Peptide **7** und **9** an Polyanionen binden können, die den Kanal blockieren^[20] und den Kanalstrom verringern (kleine Polyanionen wie Benzolhexacarboxylat oder das Hexakalium- bzw. Hexanatriumsalz von L- oder D-myo-Inositol-1,4,5-triphosphat wurden zum Blockieren des Kanals verwendet). Dieses Ergebnis stützt die Vorstellung, dass die Eigenschaften von α HL – und möglicherweise auch von weiteren Kanalporen – durch nichtkovalente Modifikatoren eingestellt werden können.

Der Ionentransport durch serinhaltige nichtpeptidische Macrocyclen mit Adamantan-Einheiten wurde in den letzten zehn Jahren ausführlich untersucht.^[21] In der bereits beschriebenen Analyse mit einem Fluoreszenzfarbstoff und Valinomycin als Standard^[15] erwies sich der Macrocyclus **11** zwar als unwirksam,^[22] die größeren Macrocyclen **12–16** transportierten aber sämtlich effektiv Na⁺-, Mg²⁺- und Ca²⁺-Ionen durch Modellmembranen (kleine unilamellare Vesikel).^[21c] Der Macrocyclus **14** mit zwei exocyclischen (S)-Leucin-Resten war dabei bezüglich der Fluoreszenzlösung annähernd so effizient wie Valinomycin. Ähnliche Macrocyclen mit nur einer Adamantan-Einheit ließen hingegen keinerlei Ionentransportfähigkeit erkennen, selbst wenn ihr cyclisches Gerüst Einheiten enthielt, die Metallionen stark koordinieren.

Eine aktuellere Entwicklung aus derselben Arbeitsgruppe^[21d] sind die serinhaltigen 20-gliedrigen Macrocyclen **17a–c** und die cystinhaltigen 15-gliedrigen Macrocyclen **18a–c**, von



denen sich **17c** und **18c** als geeignet für den Transport von Na^+ -Ionen durch eine Lipiddoppelschicht erwiesen; kein Makrocyclus transportierte Ca^{2+} - oder Mg^{2+} -Ionen. Dies unterstreicht die Bedeutung der richtigen Komplexierungseinheit für die Leistungsfähigkeit synthetischer Systeme.

Die Calixaren-artigen Makrocyclen **19–25** bilden Ionenkanäle in Doppelschichtmembranen, indem sie sich zu Kopf-Kopf-Dimeren zusammenlagern und ihre hydrophoben Alkylketten ausrichten.^[23] Es wurde untersucht, wie der Aminosäurerest (R^1), die Länge der Alkylkette (R^2) und die Größe des Makrocyclus (n) die Aktivität des Ionenkanals beeinflussen. Die synthetischen Makrocyclen **19–25** zeigen ähnliche Leitfähigkeit, Ladungsselektivität (K^+ gegenüber Cl^-) und Kationenselektivität (K^+ gegenüber Na^+), obwohl

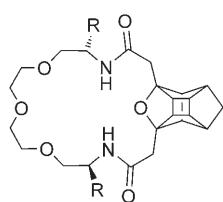
sich ihre Strukturen deutlich unterscheiden. Dieses überraschende Resultat schrieben die Autoren der Tatsache zu, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Ionenleitung durch alle Kanäle in der Wanderung entlang der hydrophoben Alkylkettenregion besteht. Der Ionenstrom durch den Kanal ergibt sich aus dem Integral des gesamten Energieprofils, dem das Ion während seiner Wanderung ausgesetzt ist.^[24] Daher nahm man an, dass die Alkylkettenregion, die viel länger als die aminosäurehaltige Region ist, entscheidend zum Strom durch den Kanal – und somit zu seiner Leitfähigkeit – beitragen sollte. Änderungen der Länge der Alkylkette hatten jedoch keine Auswirkungen auf die Leitfähigkeit; dieses unerwartete Verhalten wurde dadurch erklärt, dass das Ausmaß geordneter Wechselwirkungen zwischen

den Alkylketten mit zunehmender Kettenlänge zunimmt und zu einer höher geordneten Pore führt, was wiederum die Ionewanderung erleichtert.

2.3. Transport kleiner Moleküle durch eine Chloroform-Wasser-Membran

Gegenüber der Lipidmembran-Methode haben Experimente mit der Flüssigmembran im U-Rohr unbestreitbare praktische Vorteile, was sicherlich dazu beigetragen hat, dass U-Rohr-Experimente zur Bewertung der Transporteigenschaften synthetischer Makrocyclen in Schnelltests so beliebt sind. Aminosäurehaltige Makrocyclen von unterschiedlicher Größe und Beschaffenheit wurden mithilfe dieser Methode als Wirtverbindungen getestet, die Metallionen oder geladene organische Spezies aus der wässrigen Phase in die Chloroformphase extrahieren.

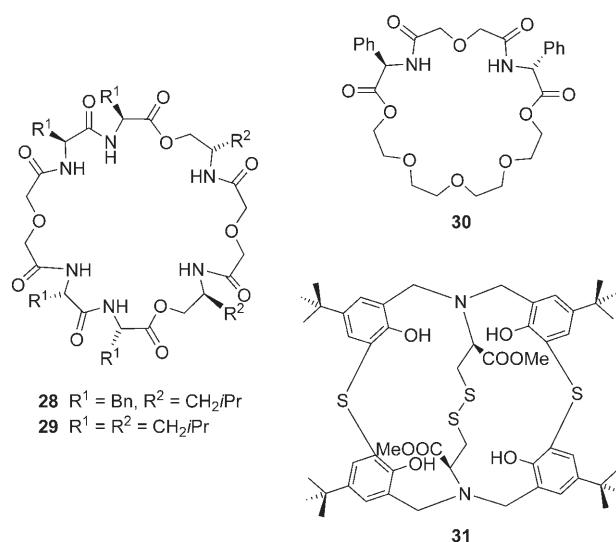
Für chirale Gastspezies^[25] und Metallionen^[26] wurde übereinstimmend beobachtet, dass eine Käfig-Einheit im Rückgrat die Lipophilie des Makrocyclus erhöht und somit seine Transporteigenschaften verbessert. Aus diesem Grund wurden die Makrocyclen **26** und **27** geprüft, die sich von (*S*)-



26 R = Ph
27 R = iPr

α -Phenylglycin bzw. (*S*)-Valin ableiten und eine Pentacycloundecan-Einheit im Rückgrat enthalten.^[27] In einem U-Rohr-Transportexperiment mit (\pm)-Methyl- α -phenylglycinat-Hydrochlorid als Gastverbindung diente die optische Drehung im Zielarm als Messgröße.^[14b] Die Makrocyclen **26** und **27** zeigten dabei mäßige *R*-Enantioselektivitäten (29% bzw. 68% ee). Analoge Makrocyclen mit einem Pyridinring anstelle der Pentacycloundecan-Einheit erwiesen sich, vermutlich wegen ihrer geringen Lipophilie, als schlechte Transporter.

Studien zum unterschiedlichen Transport von Aminoester-Hydrochloriden und verschiedenen Aminen durch eine Flüssigmembran bescheinigten den Makrocyclen **28** und **29** (Schema 1), die vorrangig aromatische bzw. ausschließlich Alkylseitenketten tragen, eine erhöhte Affinität für organische Moleküle mit passenden Substituenten.^[28] Der kleinere Makrocyclus **30** transportierte selektiv K⁺ und Na⁺ durch eine Flüssigmembran, und zu einem gewissen Ausmaß bevorzugte er M⁺- gegenüber M²⁺-Kationen.^[29] Mit dem chiralen (Dithiatetrahomodiaza)calix[4]aren **31**, in dem vier Methylenbrücken (-CH₂-) des Calixaren-Makrocyclus durch zwei Epithiogruppen (-S-) und zwei Dihomoaza-Brücken (-CH₂-NRCH₂-) ersetzt sind, konnten Zn²⁺ (61% Extraktion) und



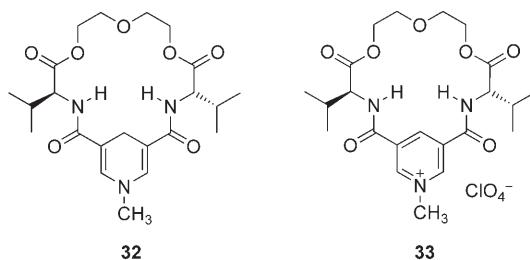
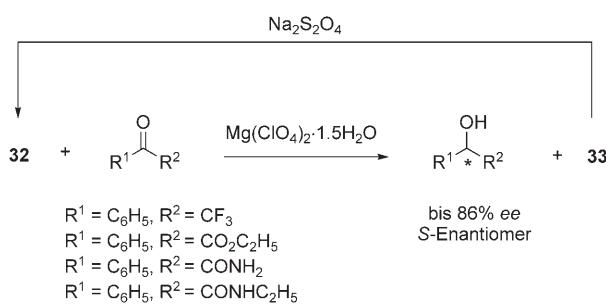
Schema 1. Die Makrocyclen **28** (Bn = Benzyl) und **29** transportieren passend substituierte organische Moleküle;^[28] **30**^[29] und **31**^[30] nehmen selektiv Metallionen auf.

Cu²⁺ (83% Extraktion) aus der Wasser- in die Chloroformphase überführt werden.^[30] Da das entsprechende Calixaren keinerlei Metallionen extrahierte, müssen die Epithiogruppen und die Dihomoaza-Brücken in **31** entscheidend an den Wirt-Gast-Wechselwirkungen des synthetischen Makrocyclus beteiligt sein.

3. Aminosäurehaltige Makrocyclen in der Katalyse

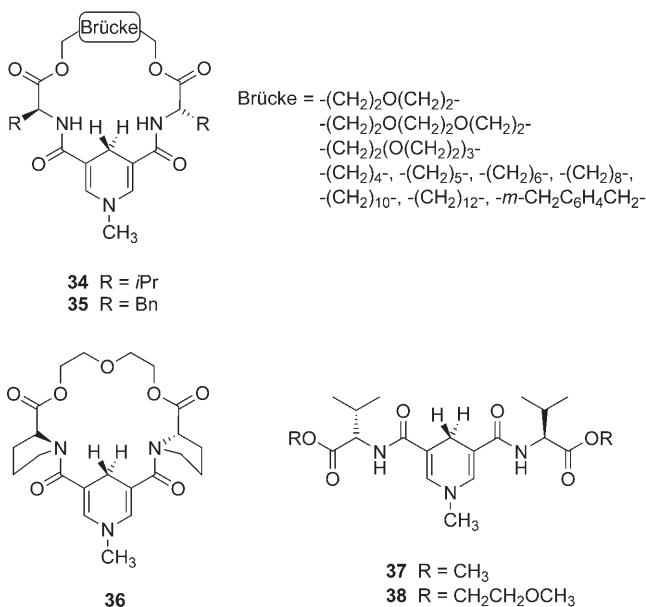
Synthetische makrocyclische Liganden auf der Grundlage von Aminosäuren bieten die Möglichkeit, chirale Gruppen in direkter Nähe zueinander und zu einem Metallzentrum zu positionieren, um so die chirale Umgebung in vielen Metalloenzym-katalysierten Reaktionen zu imitieren.^[31] Potenzielle Liganden für katalytisch aktive Übergangsmetallzentren sollten 1) das Metallzentrum in mehreren Oxidationszuständen stabilisieren, 2) leicht verfügbare und modifizierbare chirale Gruppen in die Nähe des Metallzentrums bringen, die eine stereoselektive Annäherung des Substrats bewirken, und 3) hinreichend stabil sein, um bei Katalysen unter verschiedenartigen Bedingungen hohe Umsatzzahlen zu garantieren.

Die erste Anwendung aminosäurehaltiger Makrocyclen in einer asymmetrischen Transformation wurde bereits 1979 beschrieben:^[32] Ausgehend von (*S*)-Valin wurde das 1,4-Dihydropyridin-System **32** erhalten (Schema 2), das ein Mg²⁺-Ion einschließt und die asymmetrische Reduktion von Ketonen zu Alkoholen bei Raumtemperatur katalysiert. Beim Hydridtransfer vom Dihydropyridinring auf die Carbonylgruppe wird **32** zum Pyridiniumsalz **33** oxidiert, aus dem **32** mit Na₂S₂O₄ ohne Verlust an optischer Reinheit regeneriert werden kann (polarimetrisch bestimmt). Die Reduktion der Carbonylgruppe verläuft mit asymmetrischen Induktionen bis 86% ee, was seinerzeit einen der höchsten Werte für ein 1,4-Dihydropyridin-System bedeutete.

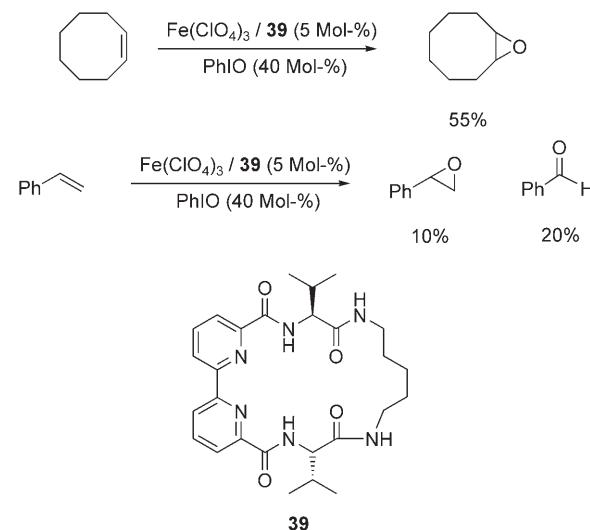


Schema 2. Vorschlag für den Katalysezyklus der Reduktion von Ketonen zu Alkoholen durch **32**.^[32]

Auf der Grundlage von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen wurde die Bildung des *S*-Alkohols mit einem Übergangszustand erklärt, in dem das Mg^{2+} -Ion nahe der Diethylenglycol-Brücke koordiniert. Diese ursprüngliche Hypothese wurde jedoch in der Folge neueren Ergebnissen angepasst.^[33] Eine zweite Studie erfasste die Auswirkungen eines Wechsels der Aminosäurekonfiguration und -struktur sowie der Brückeneinheit im Makrocyclus. Auch die „offenen“ Analoga **37** und **38** der synthetischen Makrocyclen **34–36** wurden hergestellt, um den Effekt der cyclischen Struktur auf den Enantiomerenüberschuss des gebildeten Alkohols zu bewerten.



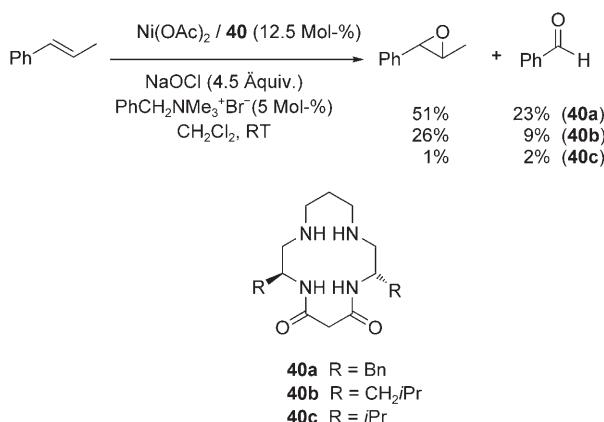
Gute bis hervorragende Enantiomerenüberschüsse (bis 90% *ee*) für den Alkohol lieferten die Verbindungsklassen **34** und **35**, die unterschiedliche Brücken enthalten. Da jeweils das *S*-Enantiomer entstand, beeinflussten die Länge und Zusammensetzung der Brücke den stereochemischen Verlauf der Reaktion nicht tiefgreifend. Daraus zog man den Schluss, dass das Magnesiumion vor dem Hydridtransfer nicht an der Brückeneinheit gebunden vorliegt. Der von Prolin abgeleitete Makrocyclus **36** ergab bemerkenswerterweise als einziges System keinen Chiralitätstransfer, sondern lieferte den racemischen Alkohol in 50% Ausbeute. Mit den „offenen“ Derivaten **37** und **38** wurden nur geringe Enantiomerenüberschüsse von 10 bzw. 18% *ee* für den Alkohol erzielt, weshalb das Vorhandensein einer Brücke als Grundvoraussetzung für einen guten Chiralitätstransfer anzusehen ist. Diese Untersuchungen^[32,33] gelten als Meilenstein, da sie ein vergleichsweise einfaches Modellsystem für die Struktur und Selektivität der natürlichen Redoxsysteme NAD^+/NADH und $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ vorstellen.



Schema 3. Der Makrocyclus **39** bei der Epoxidierung von Alkenen. (Ausbeuten bezogen auf Iodosylbenzol).^[34]

Ein Eisen(III)-Komplex des chiralen Makrocyclus **39** (Schema 3) katalysiert die Umwandlung von Alkenen in die entsprechenden Epoxide mit Iodosylbenzol als Oxidans.^[34] Von Cycloocten wurde in zufrieden stellender Ausbeute (bezogen auf Iodosylbenzol) ausschließlich das Epoxidierungsprodukt erhalten, wohingegen aus Styrol neben dem Epoxid auch Benzaldehyd entstand. Die Analyse des Styrolepoxids mit einem chiralen Verschiebungsreagens^[35] zeigte, dass ein praktisch racemisches Produkt vorlag; folglich gelang nur ein minimaler Chiralitätstransfer vom metallgebundenen Oxidationsmittel auf das Alken.

Die Dioxocyclam-Makrocyclen **40a** und **40b** (Schema 4) bildeten mit Ni^{2+} katalytisch aktive Komplexe für die Umwandlung von *trans*-2-Methylstyrol in das entsprechende Epoxid mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel.^[36] Der von Phenylalanin abgeleitete Makrocyclus **40a** führte unter



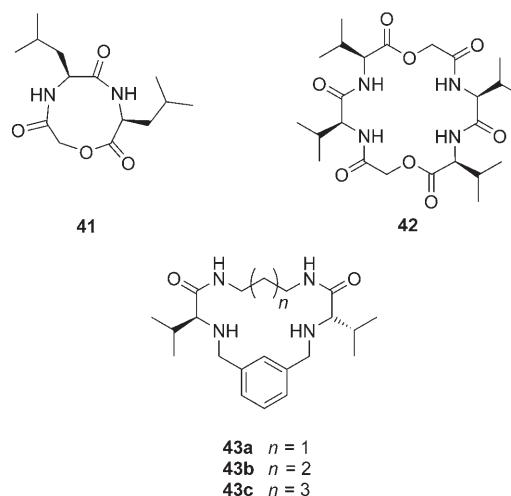
Schema 4. Die Dioxocyclam-Makrocyclen **40a** und **40b** bei der Epoxidierung von *trans*-2-Methylstyrol.^[36]

vollständigem Substratumsatz zum Epoxid und zu Benzaldehyd (vermutlich entsteht bei dieser Reaktion auch Acetaldehyd, der jedoch unter den Bedingungen der GC-Analyse nicht nachgewiesen werden konnte).^[36] Der leucinhaltige Komplex **40b** war nur mäßig aktiv, und das Valin-Analogon **40c** ergab sehr niedrige Umsätze. Eine spektroskopische Untersuchung zeigte, dass mit **40a** racemisches Epoxid erhalten wurde; erklärt wurde dies mit den geringen sterischen Anforderungen der Benzyl-Seitenkette. Zuvor war bereits nachgewiesen worden, dass einfache Nickelsalze wie $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ alleine die Oxidation mit NaOCl nicht katalysierten. Ohne Nickel(II)-Cyclam-Komplex fand also keine Epoxidierung statt,^[37] und der Dioxocyclam-Ligand ist essenziell für die Reaktivität.

4. Gelbildner

In den vergangenen zehn Jahren wurde über eine Vielzahl niedermolekularer Verbindungen berichtet, die sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser reversibel Gele bilden.^[38,39] Diese Verbindungen aggregieren zu Fasern beträchtlicher Länge (einige Mikrometer), die sich vernetzen und dabei Solvensmoleküle einschließen, sodass ein weiches, feststoffartiges Material entsteht. Die interessanten physikalischen und chemischen Eigenschaften von organischen Gelbildnern wurden hinsichtlich von Anwendungen im Wirkstofftransport,^[40] in „intelligenten“ Werkstoffen^[41] und in der Katalyse untersucht.^[42]

Aminosäure-Bausteine sind weithin genutzt worden, um niedermolekulare Verbindungen aufzubauen, die in organischen Solventien Gele bilden.^[43] Die ersten aminosäurehaltigen Gelbildner für sowohl polare (Acetonitril, Wasser) als auch unpolare Lösungsmittel (Diethylether, Dichlormethan) wurden 1993 beschrieben (**41** und **42**, Schema 5).^[44] Neuere Studien haben gezeigt, dass die Chiralität einiger Systeme auf supramolekularer Ebene in der Bildung helicaler Architekturen zum Ausdruck kommt.^[45] So bestätigte die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung eines Gels von Makrocyclus **43a** ($n=1$) das Vorliegen isolierter rechtsgängig-verdrillter Bänder von einigen Mikrometern Länge.^[45a] Die



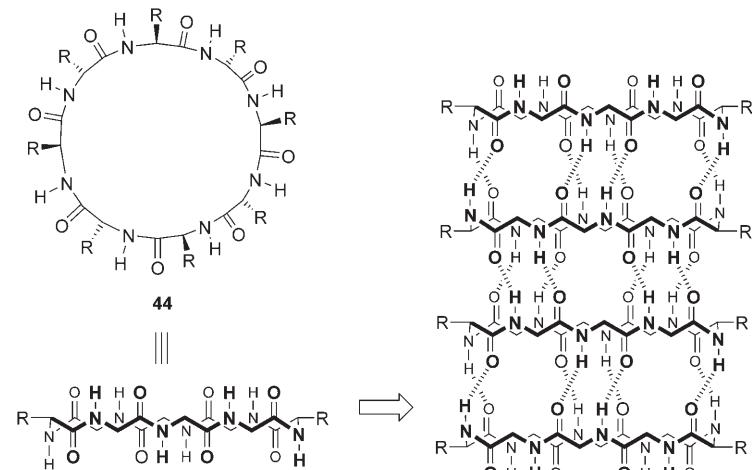
Schema 5. Die cyclischen Verbindungen **41** und **42** gelieren in polaren und unpolaren Solventien;^[44] **43a** bildet rechtsgängig-verdrillte supramolekulare Bänder.^[45a]

Selbstorganisation der chiralen Cyclophane **43a–c** sowie einiger Analoga mit verschiedenen Aminosäure-Seitenketten reagierte dabei sehr empfindlich auf kleine Strukturänderungen (Aminosäurerest, aromatische Gruppe, Länge der aliphatischen Brücke).^[45b] Diese Faktoren bestimmen die Vorzugskonformation derartiger Moleküle entscheidend mit und steuern deren supramolekulare Aggregation.

Die Beziehung zwischen der Absolutkonfiguration des chiralen makrocyclischen Gelbildners und der Händigkeit der entstehenden Helix wurde ebenfalls untersucht.^[45c] Die Benzoate der Enantiomere von **43a** enthielten helixartige Aggregate mit entgegengesetztem Schraubensinn. Versuche mit nicht enantiomererenreinen Proben legten jedoch nahe, dass die Selbstorganisation unter diesen Bedingungen zu Konglomeraten aus enantiomererenreinen Kristallen von **43a** führt, die von racemischen Aggregaten durchsetzt sind; alternativ könnten Schichten der reinen Enantiomere entstehen, die sich abwechselnd aufeinander stapeln und auf diese Weise *meso*-Aggregate bilden. Die Gegenwart des anderen Enantiomers führte aber auf jeden Fall dazu, dass die Aggregate kleiner waren und das Gelieren ausblieb.

5. Organische Nanoröhren

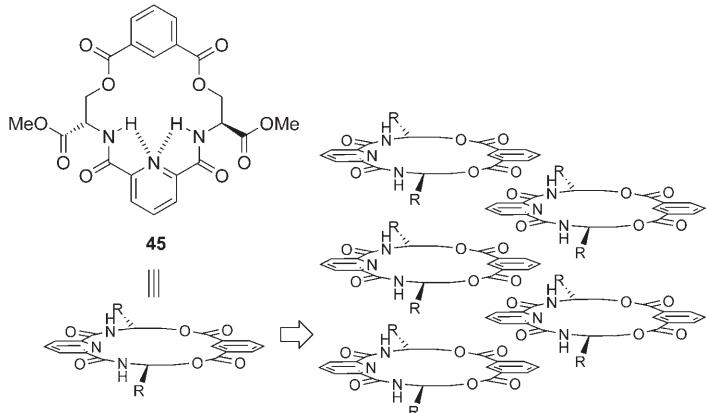
Synthetische Nanoröhren wurden in den vergangenen Jahren intensiv studiert, um ihr Potenzial in Chemie, Biologie und Materialwissenschaften auszuloten.^[46] Im Jahre 1974 wurde zum ersten Mal postuliert, dass sich cyclische Peptide mit einer geraden Zahl alternierender *R*- und *S*-Aminosäuren durch Wasserstoffbrücken zwischen den Rückgraten zu hohlen Zylindern stapeln sollten.^[47] Knapp zwanzig Jahre später wurde dieses Konzept der selbstorganisierten Stapelung cyclischer *R,S*-Peptide in die Praxis umgesetzt: Das synthetische Octapeptid *cyclo*-[*-(S)-Gln-(R)-Ala-(S)-Glu-(S)-Ala*₂] (**44**) bildete eine Nanoröhre (Schema 6).^[48] Im Anschluss wurde die hohe Wirksamkeit dieser Substanzklasse gegen tödliche Infektionen mit dem Methicillin-resistenten



Schema 6. Selbstorganisation einer Nanoröhre aus dem cyclischen α -Peptid 44.^[48] (Einige R-Gruppen sind der Übersicht halber nicht gezeigt.)

Staphylococcus aureus in Mäusen nachgewiesen, was R,S- α -Peptide als Alternativen zu natürlichen Antibiotika ins Gespräch brachte.^[49]

Auch nichtpeptidische synthetische Makrocyclen bilden Röhrenstrukturen durch Stapelung über Wasserstoffbrücken oder π -Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen.^[46c,50] Beispielsweise organisieren sich die Cyclophane 45 auf Serin-Basis in einer supramolekularen Doppelröhrenstruktur (Schema 7).^[51] Eine Grundvoraussetzung für die π -Stapelwechselwirkungen zwischen den Aren- und den



Schema 7. Das 18-gliedrige Serinophan 45 mit Pyridin- und Arenringen als Brücken und seine π -Stapelung im selbstorganisierten Aggregat.^[51]

Pyridyleinheiten ist das Vorliegen einer Amideinheit am Pyridylring; so richten sich die Amid-NH-Gruppen durch NH...N-Wasserstoffbrücken aus, und die nahezu ebene Ringkonformation wird festgelegt, die für eine vertikale Stapelung unerlässlich ist.

6. Erkennung von Biomolekülen

6.1. Allgemeines

Viele lebenswichtige biologische Prozesse beruhen auf Wechselwirkungen zwischen den aktiven Zentren von Rezeptorproteinen und vergleichsweise kleinen Liganden wie Kohlenhydraten, Aminosäuren, Peptiden, Glykokonjugaten und Hormonen. Spezifische molekulare Erkennungsphänomene spielen eine wichtige Rolle bei hoch selektiven chemischen Reaktionen in lebenden Organismen. Dies erklärt, warum synthetischen Modellen für derartige Prozesse in den vergangenen Jahren eine so große Aufmerksamkeit gewidmet worden ist.^[52]

NMR-Spektroskopie und Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) sind wichtige Techniken für die Untersuchung der Bindung zwischen synthetischen Rezeptoren und biologischen Substraten.^[53,54] Der molekulare Erkennungsprozess wird dabei jeweils in eine physikalische Messgröße (die NMR-spektroskopische Verschiebung bzw. die Retentionszeit im Chromatogramm) übertragen, die auf die Freie Energie der Bildung von supramolekularen Aggregaten schließen lässt.

6.2. Erkennung von Aminosäure- und Peptid-Derivaten

Aminosäurereste in Rezeptor- und/oder Substratmolekülen sind für künstliche Systeme entscheidend, da sie so angeordnet werden können, dass sie Bindungsstellen mit Mehrpunktwechselwirkungen aufbauen und damit die Verhältnisse in vielen natürlichen Rezeptoren und Enzymen nachahmen. Die Tertiärstruktur und die Funktion von komplexen Biomolekülen wie Enzymen beruhen zu einem großen Teil auf spezifischen nichtkovalenten inter- und intramolekularen Wechselwirkungen, an denen Aminosäurereste beteiligt sind, und die Bindung zwischen einem Substrat und einem Rezeptor wird deutlich verstärkt, wenn ihre Strukturen komplementär sind. Synthetische Verbindungen aus Aminosäuren, die Aminosäure- oder Peptid-Derivate binden, können daher Anhaltspunkte dafür liefern, welche Phänomene die molekulare Erkennung in biologischen Systemen steuern.^[55]

Der C_3 -symmetrische Rezeptor 46^[56] (Abbildung 1) zeichnet sich durch eine starre konkav Bindungsstelle aus; eine Anordnung von Wasserstoffbrückendonoren und -acceptoren bildet die Peripherie des Makrocyclus. Die Anbindung an Kieselgel lieferte eine chirale stationäre Phase (Chiral Stationary Phase, CSP) mit außergewöhnlicher Affinität gegenüber den S-Enantiomeren von *N*-Boc-Aminosäuremethylestern (*Boc* = *tert*-Butoxycarbonyl).^[57]

Aus dem Enantioselektivitätsfaktor α_{RS} (definiert als das Verhältnis der Verteilungskoeffizienten bei der Bildung der beiden diastereomeren Adsorbate)^[54] von 46 für die Enantiomere von Threonin errechnete sich ein Unterschied der Bindungsaffinitäten von $\Delta(\Delta G_{ass}) = -2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Bereits kleine $\Delta(\Delta G_{ass})$ -Werte führen in der HPLC zu einer erkennbaren Trennung: Ein $\Delta(\Delta G_{ass})$ -Wert von $50.0 \text{ cal mol}^{-1}$ ent-

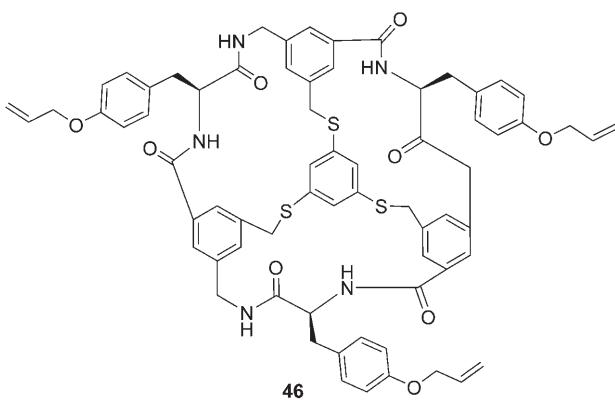


Abbildung 1. Eine CSP mit dem Makrocyclus **46** trennt die Enantiomere einfacher Aminosäure-Derivate.^[56,57]

spricht $\alpha = 1.09$ und somit gut getrennten Signalen im Chromatogramm.^[54]

Durch NMR-Titration wurden die Bindungseigenschaften eines weiteren von Tyrosin abgeleiteten Makrocyclus ermittelt. Verbindung **47** (Abbildung 2), die verbesserte Version

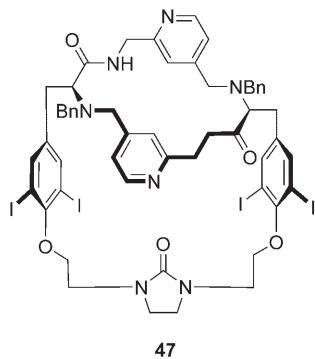
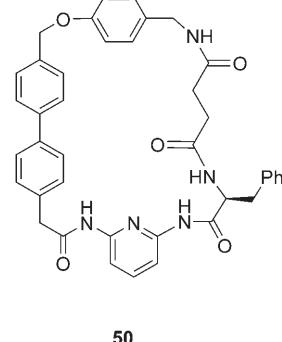
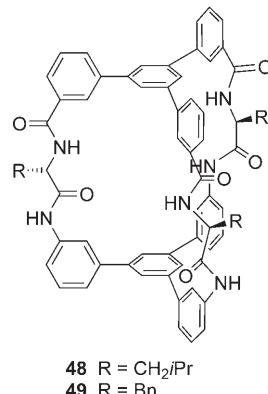


Abbildung 2. Der Makrocyclus **47** bindet selektiv die *S*-Enantiomere von Acetylalaninamiden.^[59]

eines zuvor beschriebenen Rezeptors,^[58] komplexierte enantioselektiv die *S*-Enantiomere von Acetylalaninamiden [aus $\Delta G_{\text{ass}} = -2.36 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Ac-(*S*)-Ala-NHBn (Bn = Benzyl) und $\Delta G_{\text{ass}} = -1.36 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Ac-(*R*)-Ala-NHBn erhält man $\Delta(\Delta G_{\text{ass}}) = -1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$] und Alanindipeptiden [$\Delta(\Delta G_{\text{ass}})$ -Werte zwischen -0.8 und $-1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$].^[59] Eine Versuchsreihe mit Alanin-Derivaten mit unterschiedlichen Schutzgruppen am C- und N-Terminus zeigte, dass die Bindungseigenschaften des Rezeptors direkt aus der Abstimmung zwischen den Substituenten von Wirt- und Gastverbindung und daher aus ihrer Fähigkeit zur Bildung stabiler Wechselwirkungen folgen.

Die Selektoren **48** und **49** mit Käfigstrukturen (Schema 8) zeigten in Lösung gute Selektivitäten [$\Delta(\Delta G_{\text{ass}})$ -Werte zwischen -0.6 und $-1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$] zugunsten der *S*-Enantiomere von N-geschützten Aminosäuren, konnten nach ihrer Anbindung an Kieselgel dieselbe Substratkasse aber nicht mehr unterscheiden.^[60] Von (*S*)-Phenylalanin leitet sich der Makrocyclus **50** ab, dessen maßgeschneiderte Diamidopyri-



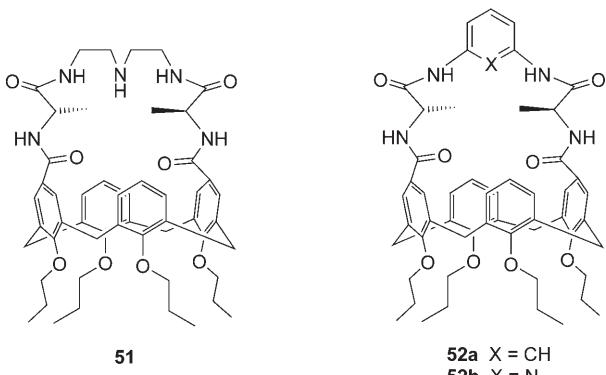
Schema 8. Die Käfigmakrocyclen **48** und **49**^[60] sowie der Makrocyclus **50**^[61] mit nur einem Chiralitätszentrum komplexieren selektiv N-geschützte Aminosäuren bzw. Dipeptide.

din-Einheit als Bindungsstelle für eine Carbonsäure-Molekül dient, während das starre Biaryl-Fragment eine Bindungssche freihält; **50** bindet selektiv an den Carbonsäureterminus von *N*-Cbz- β -Alanyl-(*S*)-aminoäuren (Cbz = Benzyloxycarbonyl).^[61] Zwar ist diese Selektivität [$\Delta(\Delta G_{\text{ass}})$ -Werte zwischen -0.1 und $-1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$] nicht vergleichbar mit den hohen Enantioselektivitäten einiger anderer Peptidrezeptoren [$\Delta(\Delta G_{\text{ass}})$ -Werte zwischen -2 und -3 kcal mol^{-1}],^[62] sie ist jedoch erstaunlich hoch, wenn man bedenkt, dass nur ein Chiralitätszentrum im Makrocyclus enthalten ist.

6.3. Erkennung von Carboxylat-Anionen

Carboxylat-Anionen sind an wichtigen biologischen Prozessen beteiligt. Ein Paradebeispiel ist das Enzym Carboxypeptidase A, das durch eine ionische Arginin-Aspartat-Wechselwirkung an die C-terminale Carboxylat-Gruppe von Polypeptiden bindet und anschließend die hydrolytische Abspaltung der C-terminalen Aminosäure katalysiert.^[63] Carboxylat-Anionen bestimmen auch die biologische Aktivität von Glycopeptid-Antibiotika der Vancomycin-Familie.^[64] Vancomycin wird vom Mikroorganismus *Amycolatopsis orientalis* produziert und häufig zur Behandlung von *Staphylococcus-aureus*-Infektionen verschrieben. Der Wirkstoff bindet an Vorstufen der Mucopeptide der bakteriellen Zellwand (Intermediate der Zellwandbiosynthese)^[65] über drei Wasserstoffbrücken zum Carboxylat-Anion des C-terminalen (*R*)-Alanin-Rests. Die enantioselektive Erkennung und Trennung chiraler Carboxylate^[66,67] ist ein weiteres wichtiges Ziel, da zahlreiche Pharmazeutika diese funktionelle Gruppe enthalten.

Die chiralen C_2 -symmetrischen Makrocyclen **51** und **52** stehen beispielhaft für synthetische Carboxylatrezeptoren, die zum Teil aus natürlichen Aminosäuren erhalten werden (Schema 9).^[68] Das Potenzial dieser Verbindungsklasse zeigt sich darin, dass **51** als Vancomycin-Mimetikum reagiert und eine vielversprechende antibiotische Aktivität gegen Gram-positive Bakterien an den Tag legt, da es an den (*R*)-Alanyl-(*R*)-Alanin-Terminus von Peptoglycanen bindet.^[69]



Schema 9. Der Makrocyclus **51** reagiert als Vancomycin-Mimetikum,^[69] **52a** und **52b** binden selektiv Carboxylat-Anionen.^[68]

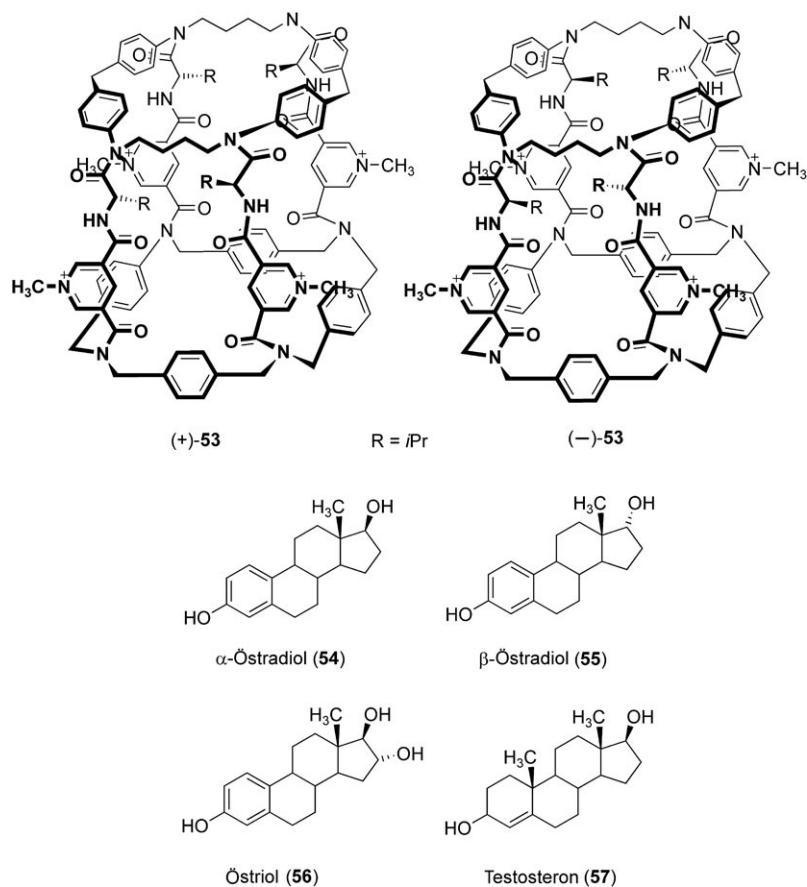
Einen ersten Eindruck von den Bindungseigenschaften der Makrocyclen **52a** und **52b** lieferte eine massenspektrometrische Untersuchung. Dieses Verfahren hat bei der Charakterisierung nichtkovalerter Addukte zusehends an Boden gewonnen, seit milde Ionisationstechniken wie FAB, MALDI und ESI verfügbar sind.^[70] Können supramolekulare Aggregate erfolgreich mit einer Ladung versehen und unversehrt in die Gasphase transferiert werden, dann zeigen sich die Vorteile der Massenspektrometrie gegenüber anderen Methoden wie Dampfdruckosmometrie, Größenausschlusschromatographie (Size Exclusion Chromatography, SEC), Gelpermeationschromatographie (GPC) oder Lichtstreuung, die nur Schätzwerte für das Molekulargewicht liefern. In der Gasphase unterschieden die Makrocyclen **52a** und **52b** zwischen organischen Carboxylaten und anorganischen Anionen wie Cl^- und NO_3^- . Später bescheinigten NMR-spektroskopische Untersuchungen **52b** eine hohe Affinität für Carboxylatanionen; besonders stark wurde Benzoat gebunden. Leider waren **52a** und **52b** nur wenig *R*-enantioselektiv bezüglich der Carboxylate von *N*-Acetylaminosäuren.

6.4. Erkennung von Steroid- und Purin-Derivaten

Die Erkennung von Steroiden durch Rezeptoren erfüllt in eukaryotischen Zellen wichtige Funktionen.^[71] Je nach ihrer Aufgabe beim Transport, Metabolismus oder der Genregulation variieren die Affinitäten Steroid-bindender Proteine (SBPs) über einen weiten Bereich ($K_{\text{ass}} \approx 10^5\text{--}10^{10} \text{ M}^{-1}$).^[72] Die Entwicklung wasserlöslicher synthetischer Steroidrezeptoren mit starren Hohlräumen, wie sie in Steroid-bindenden Proteinen vorliegen, könnte dabei helfen, den Erkennungsmechanismus natürlicher SBPs aufzuklären. Die wasserlöslichen enantiomerenreinen Käfigmakrocyclen

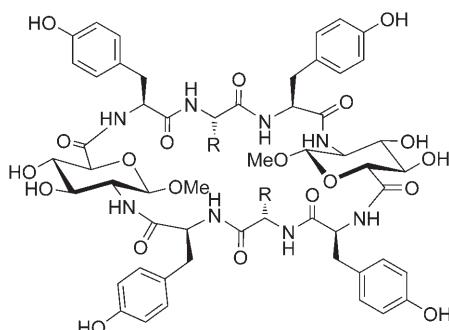
(*-*)-**53** und (*+*)-**53** nehmen selektiv Steroidhormone mit einem aromatischen Ring auf (α -Östradiol (**54**), β -Östradiol (**55**) und Östriol (**56**); Schema 10), schlossen aber keine nichtaromatischen Gastverbindungen ein (wie Testosteron, **57**).^[73,74] NMR-spektroskopische Studien ergaben für die Komplexierung von α -Östradiol mit (*-*)-**53** eine größere Bindungskonstante als für jene von β -Östradiol [$\Delta(\Delta G_{\text{ass}}) = 0.34 \text{ kcal mol}^{-1}$], während für die Komplexierung dieser beiden Epimere durch (*+*)-**53** das umgekehrte Resultat erhalten wurde.

Untersuchungen zur selektiven Komplexierung von Purinen und Pyrimidinen durch synthetische Wirtverbindungen könnten unser Wissen zu nichtkovalenten Wechselwirkungen mit Nucleinsäuren erweitern, da diese Purin- und Pyrimidin-Bausteine enthalten. Erst vor kurzem wurde über die Bindung von Purin-Derivaten durch die synthetischen Makro-



Schema 10. (+)- und (-)-Enantiomer von Makrocyclus **53** komplexieren Steroide diastereoselektiv.^[73]

cyclen **58–60** berichtet (Abbildung 3).^[75] Es handelte sich zwar nur um eine schwache Bindung ($K_{\text{ass}} \approx 10 \text{ M}^{-1}$), doch derartige Gerüste aus Aminosäuren und Zuckern bieten noch einige Spielraum für Verbesserungen.

**58** R = Tyrosin-Seitenkette**59** R = CH₂CH₂COOH**60** R = CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂**Abbildung 3.** Die Makrocyclen **58–60** binden schwach an Purin-Derivate.^[75]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Bei unserer Durchsicht der Literatur zu nichtpeptidischen Makrocyclen aus Aminosäuren zeigte sich, dass 60% der Veröffentlichungen lediglich Synthesen beschrieben, während erstaunlich wenige die Entwicklung eines funktionellen Makrocyclus zum Ziel hatten. In diesem Zusammenhang sollten die Untersuchungen zum Ionentransport durch Membranen hervorgehoben werden, bei denen mit vergleichbar leicht zugänglichen Cyclopeptiden zurzeit große Fortschritte erzielt werden. Allerdings wurden bisher nur wenige synthetische nichtpeptidische Makrocyclen in ausgereiften Membranmodellen geprüft, doch einige, wie die adamantylhaltigen Systeme **11–16**, zeigten vielversprechende Aktivitäten und Ionenselektivitäten.

Durch Einbau in Makrocyclen können chirale Gruppen auf engem Raum zusammengeführt werden, sodass eine chirale Umgebung wie in einem Metalloenzym entsteht. Elegante und aussichtsreiche Ansätze brachten zwar bereits asymmetrische Katalysatoren nach dem Vorbild natürlicher NAD(P)⁺/NAD(P)H-Redoxsysteme für die Reduktion von Carbonylverbindungen hervor, doch ansonsten sind derartige Makrocyclen auf dem Gebiet der Katalyse noch unterrepräsentiert.

Wasserstoffbrücken erleichtern die Bildung ausgedehnter Strukturen. Daher überrascht es nicht, dass aminosäurehaltige Makrocyclen als Gelbildner wirken und röhrenförmige Strukturen aufbauen. Bedenkt man die kürzlich entdeckte Wirksamkeit von röhrenförmige Strukturen bildenden Cyclopeptiden gegen Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* in Mäusen, so verwundert es, dass synthetische Makrocyclen mit anderen Strukturen noch nicht hinsichtlich der Bildung zylindrischer Aggregate und einer möglichen antibiotischen Aktivität untersucht worden sind.

Für die selektive Bindung organischer Biomoleküle wurden aminosäurehaltige Makrocyclen mit verschiedenartigen Strukturen entwickelt. Auf ein großes therapeutisches Potenzial von synthetischen Makrocyclen deutete dabei die Eignung eines Calixaren-Aminosäure-Polyamin-Makrocyclus als Mimetikum des Antibiotikums Vancomycin hin, das

durch Bindung an den (R)-Alanyl-(R)-Alanin-Terminus von Peptoglycanen wirkt.

Nichtpeptidische Makrocyclen aus Aminosäuren können also noch vielerlei aufregende Anwendungen finden – ihr Potenzial wurde gerade erst erkannt. Mit einer Beschreibung der bis dato bekannten Anwendungen will dieser Aufsatz zu weiteren, anwendungsorientierten Forschungsvorhaben anregen.

Die Autorinnen danken EPSRC für ein Stipendium (C.L.).

Eingegangen am 28. September 2005

Online veröffentlicht am 30. Januar 2006

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Neckargemünd

- [1] Neuere Übersichten zur Chemie von Makrocyclen: a) F. Arico, T. Chang, S. J. Cantrill, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4655–4666; b) K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 671–678; c) C. A. Schalley, T. Wielandt, J. Brugemann, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 141–200; d) L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 137–184; e) B. Botta, M. Cassani, I. D'Acquarica, D. Misiti, D. Subissati, G. Delle Monache, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 337–355.
- [2] In letzter Zeit wurden die Anforderungen bei der Synthese von Makrocyclen in mehreren Übersichtsartikeln erörtert: a) J. Blankenstein, J. P. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949–1964; b) L. V. R. Bonaga, H. C. Zhang, A. F. Moretto, H. Ye, D. A. Gauthier, J. Li, G. C. Leo, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3473–3485; c) I. P. Beletskaya, A. G. Bessmertnykh, A. D. Averin, F. Denat, R. Guillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 281–305; d) C. A. Schalley, W. Reckien, S. Peyerimhoff, B. Baytekin, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4777–4789; e) A. G. M. Barrett, A. J. Hennessy, R. Le Vezouet, P. A. Procopiou, P. W. Seale, S. Stefaniak, R. J. Upton, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1028–1037.
- [3] a) Ein Aufsatz: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044; b) Totalsynthese: K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.
- [4] Z. Cruz-Monserrate, H. C. Vervoort, R. Bai, D. J. Newman, S. B. Howell, G. Los, J. T. Mullaney, M. D. Williams, G. R. Pettit, W. Fenical, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1273–1280.
- [5] a) Zur klinischen Wirkung synthetischer Cryptophycin-1-Analoga: J. Liang, R. E. Moore, E. D. Moher, J. E. Munroe, R. S. Alawar, D. A. Hay, D. L. Varie, T. Y. Zhang, J. A. Aikins, M. J. Martinelli, C. Shih, J. E. Ray, L. L. Gibson, V. Vasudevan, L. Polin, K. White, J. Kushner, C. Simpson, S. Pugh, T. H. Corbett, *Invest. New Drugs* **2005**, *23*, 213–224; b) N. R. Watts, N. Cheng, W. West, A. C. Steven, D. L. Sackett, *Biochemistry* **2002**, *41*, 12662–12669; c) D. Panda, R. H. Himes, R. E. Moore, L. Wilson, M. A. Jordan, *Biochemistry* **1997**, *36*, 12948–12953; d) eine Totalsynthese: L.-H. Li, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.
- [6] a) Synthese von K-13-Analoga: P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5575–5578; b) Synthese von K-13: D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498–2502; c) Fermentation, Isolierung und biologische Wirkung: H. Kase, M. Kaneko, K. Yamada, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 450–454.
- [7] a) J. N. Tabudravu, L. A. Morris, B. F. Milne, M. Jaspars, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 745–749; b) R. Wintjens, J. Liévin, M. Rooman, E. Buisine, *J. Mol. Biol.* **2000**, *302*, 395–410; c) D. P. Cioca, K. Kitano, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1377–1387; d) M. R. Bubb, I. Spector, B. B. Beyer, K. M. Fosen, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 5163–5170; e) Totalsynthese von Jaspamid: H.

- Yoshiro, Y. Katsuyuki, M. Takefumi, *Heterocycles* **1994**, *39*, 603–612.
- [8] Eine Übersicht zu Synthesestudien für biologisch aktive marine Cyclopeptide: P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134.
- [9] a) Übersicht zu Oxazol- und Thiazol-Alkaloiden: Z. Jin, Z. Li, R. Huang, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 454–476; b) zu den Konformationen cyclischer Octapeptide aus marinem Organismen: G. Abbenante, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, G. K. Pierens, A. L. van den Brenk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10384–10388; c) Synthesen einiger Analoga von Ascidiacyclamid (**5**): A. J. Blake, J. S. Hannam, K. A. Jolliffe, G. Pattenden, *Synlett* **2000**, 1515–1518, zit. Lit.
- [10] a) Ein neuerer Beitrag zu Synthese und biologischer Wirkung von Cyclopeptid-Alkaloiden: M. M. Joullié, D. J. Richard, *Chem. Commun.* **2004**, 2011–2015; b) Totalsynthese von Sanjoinin A: D. Xiao, S. P. East, M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9631–9632.
- [11] M. K. Park, J. H. Park, J. H. Cho, J. K. Park, Y. N. Han, B. H. Han, *Arch. Pharmacal Res.* **1991**, *14*, 103–104.
- [12] K. H. Hwang, Y. N. Han, B. H. Han, *Arch. Pharmacal Res.* **2001**, *24*, 202–206.
- [13] a) F. M. Harold, J. R. Baarda, *J. Bacteriol.* **1967**, *149*, 53–60; b) M. C. Blok, J. De Gier, L. L. Van Deenen, *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, *367*, 202–209; c) L. Kovac, E. Bohmerova, P. Butko, *Biochim. Biophys. Acta* **1982**, *721*, 341–348; d) K. Altendorf, W. Epstein, A. Lohmann, *J. Bacteriol.* **1986**, *168*, 334–337; e) M. Jackson, H. H. Mantsch, *Biopolymers* **1991**, *31*, 1205–1212.
- [14] a) S. S. Moore, T. L. Tarnowski, M. Newcomb, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6398–6405; b) M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4941–4947.
- [15] P. J. Sims, A. S. Waggoner, C. H. Wang, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1974**, *13*, 3315–3330.
- [16] A. J. Minn, P. Vélez, S. L. Schendel, H. Liang, S. W. Muchmore, S. W. Wesik, M. Fill, C. B. Thompson, *Nature* **1997**, *385*, 353–357.
- [17] J. Sanchez-Quesada, M. R. Ghadiri, H. Bayley, O. Braha, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757–11766.
- [18] L. Song, M. R. Hobaugh, C. Shustak, S. Cheley, H. Bayley, J. E. Gouaux, *Science* **1996**, *274*, 1859–1866.
- [19] a) G. Menestrina, *J. Membr. Biol.* **1986**, *90*, 177–190; b) L.-Q. Gu, M. Dalla Serra, J. B. Vincent, G. Vigh, S. Cheley, O. Braha, H. Bayley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 3959–3964.
- [20] a) L.-Q. Gu, O. Braha, S. Conlan, S. Cheley, H. Bayley, *Nature* **1999**, *398*, 686–690; b) H. Bayley, O. Braha, L.-Q. Gu, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 139–142.
- [21] a) D. Ranganathan, V. Haridas, K. P. Madhusudanan, R. Roy, R. Nagaraj, G. B. John, M. B. Sukhaswami, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1193–1195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1105–1107; b) I. L. Karle, D. Ranganathan, V. Haridas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10916–10917; c) D. Ranganathan, V. Haridas, K. P. Madhusudanan, R. Roy, R. Nagaraj, G. B. John, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11578–11584; d) D. Ranganathan, M. P. Samant, R. Nagaraj, E. Bikshapathy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5145–5147.
- [22] Die Komplexierung von Metallionen in diesem kleinen Makrocyclus wird dadurch verhindert, dass die Carbonylgruppen nach innen orientiert sind: R. W. Roeske, S. J. Kennedy in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Weinstein), Dekker, New York, **1983**, S. 205–256.
- [23] H. Ishida, Z. Qi, M. Sokabe, K. Donowaki, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2978–2989.
- [24] D. G. Levitt, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **1986**, *15*, 29–57.
- [25] A. P. Marchand, H.-S. Chong, B. Ganguly, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4695–4700.
- [26] a) A. P. Marchand, K. A. Kumar, A. S. McKim, K. Mlinarić-Majerski, G. Kragol, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3467–3474; b) A. P. Marchand, S. Alihodžić, A. S. McKim, K. A. Kumar, K. Mlinarić-Majerski, T. Šumanovac, S. G. Bott, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1861–1864.
- [27] T. Govender, H. K. Hariprakash, H. G. Kruger, A. P. Marchand, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1553–1557.
- [28] a) H. Kataoka, T. Katagi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4519–4530; b) H. Kataoka, T. Katagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3199–3201.
- [29] M. Žinić, V. Škarić, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2582–2588.
- [30] K. Ito, A. Suzuki, N. Ito, H. Teraura, Y. Ohba, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 405–409, zit. Lit.
- [31] a) J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184; b) X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313–3361.
- [32] J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2759–2761, zit. Lit.
- [33] P. Jouin, C. B. Troostwijk, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2091–2093.
- [34] R. B. Hopkins, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 171–173.
- [35] J. T. Groves, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791–5796.
- [36] T. R. Wagler, Y. Fang, C. J. Burrows, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584–1589.
- [37] a) J. D. Koola, J. K. Kochi, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 908–916; b) H. Yoon, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4087–4089.
- [38] N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821–836.
- [39] Ein Beispiel: a) P. Terech, R. G. Weiss, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133–3159; b) D. J. Abdallah, R. G. Weiss, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1237–1247; c) J. van Esch, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2351–2354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2263–2266; d) O. Gronwald, E. Snip, S. Shinkai, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2002**, *7*, 148–156; e) G. Wang, A. D. Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1954–1961; f) J. J. van Gorp, J. A. J. M. Veemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14759–14769; g) M. George, R. G. Weiss, *Langmuir* **2002**, *18*, 7124–7135; h) M. George, R. G. Weiss, *Langmuir* **2003**, *19*, 1017–1025; i) C. Wang, A. Robertson, R. G. Weiss, *Langmuir* **2003**, *19*, 1036–1046; j) C. Wang, R. G. Weiss, *Chem. Commun.* **2003**, 310–311; k) G. Bühl, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2599–2602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2494–2497; l) Y. Watanabe, T. Miyasou, M. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1547–1550; m) V. Caplar, M. Zinic, J.-L. Pozzo, F. Fages, G. Mieden-Gundert, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4048–4059.
- [40] Eine neuere Zuschrift hierzu: J. C. Tiller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3180–3183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3072–3075.
- [41] Siehe zum Beispiel: I. Sato, K. Kadokawa, H. Urabe, J. H. Jung, Y. Ono, S. Shinkai, K. Soai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 721–724.
- [42] Übersicht: N. W. Fadnavis, A. Deshpande, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 393–410.
- [43] Siehe zum Beispiel: a) K. Hanabusa, K. Hiratsuka, M. Kimura, H. Shirai, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 649–655; b) R. Jayakumar, M. Murugesan, C. Asokan, M. A. Scibioh, *Langmuir* **2000**, *16*, 1489–1496; c) G. Mieden-Gundert, L. Klein, M. Fischer, F. Vögtle, K. Heuzé, J.-L. Pozzo, M. Vallier, F. Fages, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3266–3267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3164–3166; d) X. Luo, B. Liu, Y. Liang, *Chem. Commun.* **2001**, 1556–1557; e) J. Makarević, M. Jokić, B. Perić, V. Tomić, B. Kojić-Prodić, M. Žinić, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3328–3341; f) A. Carré, P. Le Grel, M. Baudy-Floch, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1887–1889; g) N. Yamada, T. Imai, E. Koyama, *Langmuir* **2001**, *17*, 961–963; h) J. Makarević, M. Jokić, L. Frkanec, D. Katalenić, M. Žinić, *Chem. Commun.* **2002**, 2238–2239; i) L. Frkanec, M.

- Jokić, J. Makarević, K. Wolsperger, M. Žinić, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9716–9717; j) I. Ihara, T. Sakurai, T. Yamada, T. Hashimoto, M. Takafuji, T. Sagawa, H. Hachisako, *Langmuir* **2002**, *18*, 7120–7123; k) S. K. Maji, D. Haldar, A. Banerjee, A. Banerjee, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8695–8702; l) S. Malik, S. K. Maji, A. Banerjee, A. K. Nandi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1177–1186; m) S. A. Ahmed, X. Sallenave, F. Fages, G. Mieden-Gundert, W. M. Müller, U. Müller, F. Vögtle, J.-L. Pozzo, *Langmuir* **2002**, *18*, 7096–7101; n) S. Kiyonaka, S. Shin-kai, I. Hamachi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 976–998.
- [44] E. J. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 238–240.
- [45] a) J. Becerril, M. I. Burguete, B. Escuder, S. V. Luis, J. F. Miravet, M. Querol, *Chem. Commun.* **2002**, 738–739; b) J. Becerril, M. I. Burguete, B. Escuder, F. Galindo, R. Gavara, J. F. Miravet, S. V. Luis, G. Peris, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3879–3890; c) J. Becerril, B. Escuder, J. F. Miravet, R. Gavara, S. V. Luis, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 481–485.
- [46] Aktuelle Übersichten zu organischen Nanoröhren: a) M. A. Balbo Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *245*, 89–150; b) D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016–1041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 988–1011; c) D. Ranganathan, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 919–930; d) J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367–1372.
- [47] P. De Santis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, *7*, 52–58.
- [48] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324–327.
- [49] S. Fernandez-Lopez, H.-S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Krahenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxen, M. R. Ghadiri, *Nature* **2001**, *412*, 452–455.
- [50] Siehe auch: W. Guo, X.-L. Mi, J. Wang, J.-Q. He, J.-P. Cheng, *Chem. J. Chin. Univ.* **2005**, *26*, 1086–1089.
- [51] D. Ranganathan, A. Thomas, V. Haridas, S. Kurur, K. P. Madhusudanan, R. Roy, A. C. Kunwar, A. V. S. Sarma, M. Va-iramani, K. D. Sarma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3620–3629.
- [52] Eine Übersicht zu synthetischen Rezeptoren: J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184.
- [53] a) C. S. Wilcox, J. C. Adrian Jr., T. H. Webb, F. J. Zawacki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10189–10197; b) I. Hormann, B. Dreux, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 754–764; c) C. J. Cresswell, A. L. Allred, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 1469–1470.
- [54] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347–362.
- [55] Aminosäurehaltige Makrocyclen als Rezeptoren für Aminosäuren und Peptid-Derivate: a) J. Gong, B. C. Gibb, *Chem. Commun.* **2005**, 3319–3321; b) F. Galindo, J. Becerril, M. I. Burguete, S. V. Luis, L. Vigara, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1659–1662; c) X. Chen, D.-M. Du, W.-T. Hua, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 999–1007; d) T. Bhattacharyya, A. Sundin, U. J. Nilsson, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7921–7928; e) H. Zhao, W. Hua, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2933–2938; f) J. A. Gavin, M. E. Garcia, A. J. Benesi, T. E. Mallouk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7663–7669; g) G. J. Pernia, J. D. Kilburn, J. W. Essex, R. J. Mortishire-Smith, M. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10220–10227; h) M. F. Cristofaro, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5089–5098; i) C. P. Waymark, J. D. Kilburn, I. Gillies, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3051–3054; j) G. J. Pernia, J. D. Kilburn, M. Rowley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 305–306; k) R. Liu, P. E. J. Sanderson, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5184–5186.
- [56] Analoge Rezeptoren, die in Lösung enantioselektiv reagieren: a) J.-I. Hong, S. K. Namgoong, A. Barnardi, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5111–5112; b) R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573–2576; c) S. D. Erickson, J. A. Simon, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1305–1308; d) M. R. Carrasco, W. C. Still, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 205–212; e) A. Borchardt, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7467–7468.
- [57] F. Gasparrini, D. Misiti, C. Villani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4314–4315.
- [58] P. E. J. Sanderson, J. D. Kilburn, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8314–8315.
- [59] R. Liu, P. E. J. Sanderson, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5184–5186.
- [60] R. J. Pieters, J. Cuntze, M. Bonnet, F. Diederich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1891–1900.
- [61] J. Dowden, P. D. Edwards, S. S. Flack, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 79–89.
- [62] W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155–163.
- [63] D. W. Christianson, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 62–69.
- [64] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1173–1193.
- [65] H. R. Perkins, *Biochem. J.* **1969**, *111*, 195–205.
- [66] Eine Übersicht zu synthetischen Carbonsäure- und Carboxylatzeptoren: R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 841–864.
- [67] Aminosäurehaltige synthetische Makrocyclen als Carbonsäure- und Carboxylatzeptoren: a) T. K. Chakraborty, S. Tapadar, T. V. Raju, J. Annapurna, H. Singh, *Synlett* **2004**, 2484–2488; b) X. Yang, X. Wu, M. Fang, Q. Yuan, E. Fu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2491–2497; c) Q. Yuan, E. Fu, X. Wu, M. Fang, P. Xue, C. Wu, J. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3935–3937; d) A. Tanaka, S. Fujiyoshi, K. Motomura, O. Hayashida, Y. Hisaeda, Y. Murakami, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5187–5206; e) O. Hayashida, A. Tanaka, S. Fujiyoshi, Y. Hisaeda, Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1219–1222.
- [68] F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, M. Lazzarotto, F. Uguzzoli, R. Ungaro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4842–4847.
- [69] a) A. Casnati, M. Fabbri, N. Pelizzi, A. Pochini, F. Sansone, R. Ungaro, E. Di Modugno, G. Tarzia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2699–2704; b) L. Frish, F. Sansone, A. Casnati, R. Ungaro, Y. Cohen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5026–5030.
- [70] Übersichten: a) C. A. Schalley, *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253–309; b) C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11–39.
- [71] a) R. M. Evans, *Science* **1988**, *240*, 889–895; b) F. J. Zeelen in *Medicinal Chemistry of Steroids*, Elsevier, Amsterdam, **1990**, S. 15–42.
- [72] F. Schroeder, P. Butko, G. Nemecz, T. J. Scallen, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 151–157.
- [73] Y. Murakami, O. Hayashida, T. Ito, Y. Hisaeda, *Chem. Lett.* **1992**, 497–500.
- [74] Weitere Anwendungen verwandter Makrocyclen: O. Hayashida, K. Ono, Y. Hisaeda, Y. Murakami, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8423–8436.
- [75] a) J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 863–874; Synthese verwandter Systeme: b) J. F. Billing, U. J. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 991–993; c) J. F. Billing, U. J. Nilsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4847–4850.