

- $\{(H_{52}C_{44}O_4)^{3-}[Li^+(NH_3)_2](O_4C_{44}H_{52})^{3-}\}$, ein kantenverknüpftes Doppeltetraeder zwischen Calix[4]aren-Trianionen^[7a]
- $\{[(H_8C_{12}C=NO_2)^-K^+]_6(OC_4H_8)_2(O_2C_4H_8)\}$, ein hexameres Aci-9-nitrofluoren-Kalium mit K_6O_{12} -Kern^[7b]
- $\{(H_{76}C_{48})[Li^+Al_2^+O_8^-O_{10}]_\infty$, ein Aluminiumlithium-bis-(catecholat)-Penta(dimethoxyethan)-Addukt^[7c].

Auch im hier vorgestellten hexameren Natrium-tetraphenyl-imidodiphosphat wird die thermodynamische Stabilität überwiegend durch die energetisch günstigen ionischen Kontakte $Na^+\cdots O^\delta-$ bestimmt^[3]. Die lipophile Umhüllung bewirkt durch den Raumbedarf ihrer 24 Phenylsubstituenten die selektive Kristallisation des Hexamers und durch ihre weitgehende Undurchdringlichkeit, zumindest für größere Moleküle, dessen kinetische Beständigkeit.

Eingegangen am 20. Dezember 1994,
ergänzte Fassung am 27. Februar 1995 [Z 7560]

Stichworte: Natriumverbindungen · Polyionen-Aggregate · Strukturbestimmung

- [1] H. Bock, T. Hauck, C. Näther, M. Röch, M. Stauffer, O. Häberlen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, Nr. 12. Vgl. auch die dort gegebene Definition „lipophil umhüllter Polyionen-Aggregate“.
- [2] a) S. Kulpe, I. Seidel, E. Herrmann, *Cryst. Res. Technol.* **1984**, *19*, 661; b) M. L. Nielsen, *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1760; H. Richler, E. Fluck, H. Riffel, H. Hess, Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1983**, *496*, 109; E. Herrmann, H. Nang, R. Dreyer, Z. *Chem.* **1979**, *19*, 187; c) O. Navratil, E. Herrmann, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 1655, zit. Lit.; d) Vgl. beispielsweise $[Yb^{\frac{3}{2}}\{(H_8C_6O_2)OP-N-PO(OC_6H_5)_2\}_3^-]$: S. Kulpe, I. Seidel, E. Herrmann, Z. *Chem.* **1981**, *24*, 333.
- [3] Das Kristallpulver aus der Umsetzung (a) ist aus wasserfreiem Benzol bei Raumtemperatur unter Argon umkristallisiert worden. Kristallstrukturanalyse ($C_{24}H_{20}NP_2O_6Na_3(C_6H_5)_2$, $M_r = 1666.2$, Kristallformat: $0.66 \times 0.52 \times 0.40$ mm, farbloses Prisma, Meßtemperatur: 200 ± 1 K, $a = 1398.4(1)$, $b = 1758.5(1)$, $c = 1788.9(1)$ pm, $\alpha = 101.74(1)$, $\beta = 107.06(1)$, $\gamma = 95.37(1)$, $V = 4061.9(6) \times 10^6$ pm 3 , $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.362$ g cm $^{-3}$, $\mu(Mo_K\text{r}) = 71.07$ pm, triklin, Raumgruppe P1 (Nr. 2), Siemens-P4-Vierkreisdiffraktometer, 14256 gemessene Reflexe im Bereich $3^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$, 13631 unabhängige Reflexe davon 10459 mit $I > 2\sigma(I)$. Strukturlösung mit direkten Methoden (SHELXS), 1043 Parameter verfeinert an F (SHELXTL PC), $R = 0.038$, $R_w = 0.039$, Restelektronendichte $+0.27/-0.32$ e Å $^{-3}$, $S = 1.608$. C-, N-, O-, P-Lagen anisotrop verfeinert, H-Atome geometrisch ideal positioniert ($d(C-H) = 96$ pm) und mit einem gemeinsamen Temperaturfaktor pro Phenylring isotrop nach dem Reitermodell verfeinert. Ein Benzolmolekül ist zu 33% fehlgeordnet, seine Hauptlagen wurden anisotrop, Nebenlagen isotrop jeweils als ideales Hexagon verfeinert. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-58881 angefordert werden.
- [4] Die Berechnungen wurden mit den Programmen GAMESS (M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, J. H. Jensen, S. Koseki, M. S. Gordon, K. A. Nguyen, T. L. Windus, S. T. Elbert, *QCPE Bull.* **1990**, *10*, 52) sowie MOPAC 6.00 (J. J. P. Stewart, QCPE Program 455, Indiana University, Bloomington) auf der Workstation IBM RISC 6000 durchgeführt. Die Speicherbegrenzung auf 252 Atome erforderte, daß die Phenylgruppen des 324 Zentren enthaltenden Hexamers durch H ersetzt werden mußten. a) Die ab-initio-Berechnungen erfolgten ausgehend von den Strukturdaten mit einem „Double-zeta“-Basissatz (S. Huzinaga, J. Andzelm, M. Klobukowski, E. Radzio-Andzelm, Y. Sakai, H. Tatewaki, *Gaussian Basis Sets for Molecular Orbital Calculations*, Elsevier, Amsterdam, **1984**). Ein Potentialenergie-Plot ergibt zwei bevorzugte Na^+ -Positionen am Anion $[O(HO)_2P-N^+(OH)_2O^-]$: in der Mitte der Chelatzange mit zwei Abständen $Na^+ \cdots O$ von 233 und 234 pm sowie beidseits außerhalb mit einem Abstand $Na^+ \cdots O$ von jeweils 228 pm. Die Gesamtenergiendifferenzen betragen -603 (Na1) und -462 kJ mol $^{-1}$ (Na3) und die Ladungen $+0.94$ (Na1) und $+0.96$ (Na3). b) Ausgehend von den Strukturdaten (Abb. 1) werden als MNDO-Bildungsenthalpien (kJ mol $^{-1}$) berechnet: $[(HO)_2P-N^+(OH)_2O^-]_n$ für $n = 1$ -6 und für $n = 6 - 9021$, als Differenz $\Delta\Delta H_{\text{MNDO}}^{\text{Hex}}$ -873 und pro Monomer -146 sowie für 6 Na^+ $+4515$ und für $(Na^+)_6 + 7835$. c) Mit den Einzelbeiträgen der Fragmente O10Na1O20, O30Na2O40 und O50Na3O60 von -1262 , -1261 und -1251 resultiert für die Komplexierung $(Na^+)_6 \rightarrow$ Hexamer eine Enthalpidifferenz $\Delta\Delta H_{\text{MNDO}}^{\text{Hex}}$ von -8734 und für 6 Na^+ \rightarrow Hexamer (ohne Coulomb-Abstoßungsanteile) -4792 , d. h. eine durchschnittliche Stabilisierung von -200 pro Kontakt $Na^+ \cdots O^\delta-$.
- [5] a) S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, *229*, 23; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7955. Vgl. auch C. A. Hunter, J. Singh, J. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 837; C. A. Hunter, J. K. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; b) J.

Bernstein, J. A. R. P. Sarma, A. Gavezotti, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *174*, 361; c) P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3500, zit. Lit.

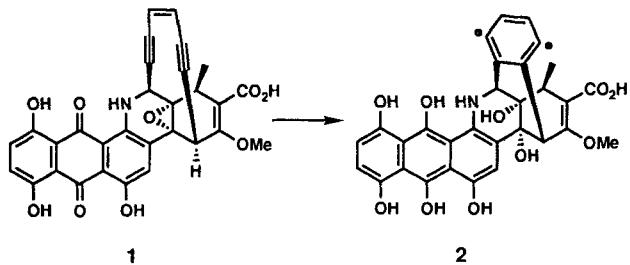
[6] Ausgehend vom Minimum der Morse-Kurve bei $R_0 = 3.848$ und $D_0 = -2.276$ [4c] wird durch Variation eines Parameters $\alpha = 2.7$ für optimale Anpassung erhalten. Hiermit ergeben sich als abstandsabhängige Wechselwirkungsenergien (kJ mol $^{-1}$) für 400 pm -8.09 , für 500 pm -0.85 und für 600 pm -0.06 .

[7] a) H. Bock, A. John, C. Näther, Z. Havlas, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, im Druck; b) H. Bock, R. Dienelt, H. Schödel, Z. Havlas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, im Druck; c) H. Bock, R. Beck, H. Schödel, Z. Havlas, unveröffentlichte Ergebnisse; vgl. R. Beck, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, **1995**.

Synthese einer Dynemicin-A-Modellverbindung und ihre Bergman-artige Cycloaromatisierung**

Takashi Takahashi*, Yasuharu Sakamoto, Haruo Yamada, Shuji Usui und Yoshimasa Fukazawa

Dynemicin A **1** ist ein wirksames Antibiotikum und Cytostaticum der Endiin-Klasse^[1], das aus der Fermentationsbrühe von *Micromonospora chersina* isoliert wurde^[2]. Seine biologische Aktivität schreibt man der Fähigkeit zu, in einer Cycloaromatisierung das hochreaktive, benzoide Diradikal **2** bilden zu können.



nen, das durch H-Abstraktion aus dem Desoxyribose-Rückgrat der DNA deren Spaltung einleitet^[3a]. Man vermutet^[3b-g], daß die Cycloaromatisierung von Dynemicin A durch Bioreduktion seiner Anthrachinon-Einheit, Epoxidringöffnung und Bergman-Cyclisierung herbeigeführt wird. Seine einzigartige Molekülstruktur und seine starke antitumorale Aktivität haben sowohl ausgedehnte Untersuchungen zur Klärung des Reaktionsmechanismus^[4] als auch zahlreiche Synthesen von Modell-Systemen^[5, 6] angeregt, mit denen die Wirkung von Dynemicin A nachgeahmt werden soll. Wir beschreiben nun die Synthese der Modellverbindung **3** und ihre Bergman-artige Cycloaromatisierung zu **8**.

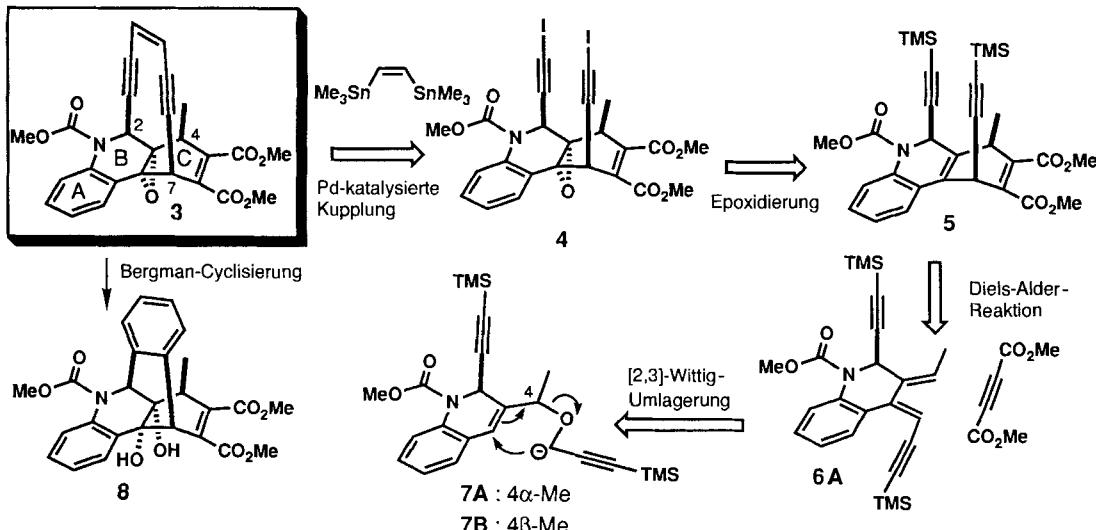
Unsere Retrosynthese-Überlegungen sind in Schema 1 zusammengefaßt^[7]. Ein Schlüsselschritt ist der Palladium-katalysierte Aufbau der Endiin-Gruppierung von **3** aus dem Bis(iodalkin) **4** und (Z)-Bis(trimethylstannyl)ethen^[6]. Diese Kupplungsreaktion bietet einen direkten Zugang zu der stark gespannten Endiin-

[*] Prof. Dr. T. Takahashi, Y. Sakamoto, Dr. H. Yamada
Department of Chemical Engineering, Tokyo Institute of Technology
Ookayama, Meguro, Tokio 152 (Japan)
Telefax: Int. + 3/5734-2884

Prof. Dr. S. Usui [*], Prof. Dr. Y. Fukazawa [*]
Department of Chemistry, Hiroshima University
Higashi-Hiroshima, Hiroshima 724 (Japan)

[†] Röntgenstrukturanalyse

[**] Diese Arbeit wurde durch Grant-in-Aids for Scientific Research on Priority Area (Nr. 05234102, 06240104) vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur unterstützt.



Schema 1. Retrosynthese von 3 und seine Bergman-Cyclisierung zu 8. TMS = Trimethylsilyl.

Einheit von 3. Ein zweiter Schlüsselschritt ist die Diels-Alder-Reaktion des Dien 6A mit Acetylenedicarbonsäuredimethylester zu 5. Auf diese Weise ist es möglich, die Ethinyl-Seitenketten an C(2) und C(7) (Dynemicin-Zählweise) und die C(4)-Methylgruppe in der erforderlichen relativen all-cis-Konfiguration einzuführen. Gleichzeitig entsteht die 1,4-Hexadien-Einheit, deren [3(8)]-Doppelbindung zur Einführung der α -Epoxyfunktion, der „Auslösevorrichtung“, dient. Das (Z,Z)-Diensystem in 6A wird durch eine [2,3]-Wittig-Umlagerung^[8] des Allylethers 7 und die anschließende β -Eliminierung der entstandenen propargylyischen Hydroxygruppe gebildet. Auf diese Art sollte ausgehend vom (Z,Z)-Dien 6A in nur vier Schritten der zehngliedrige Endiin-Cyclus inklusive Epoxid-„Auslösevorrichtung“ zugänglich sein.

Für den Erfolg der Palladium-katalysierten Cyclisierung (4 \rightarrow 3) ist die diaxiale Anordnung der Ethinyl-Seitenketten an C(2) und C(7) in 4 entscheidend. Auf MM2-Rechnungen basierendes Molecular Modeling hat sich für den Entwurf von Schlüsselzwischenverbindungen als nützlich erwiesen^[19]. Stellvertretend für das Bis(alkin) 9 wurde daher eine Konformationsanalyse am Bis(alkin) 9 mit der Monte-Carlo-Methode^[10] und dem MM2*-Kraftfeld im Programm MacroModel^[11] durchgeführt. In einem Bereich von 3.0 kcal mol⁻¹ um das globale Minimum wurden sechzehn Minimums-Konformationen

von 9 gefunden. Abbildung 1 zeigt die beiden energieärmsten Konformationen 9A und 9B mit diaxialer bzw. axial-äquatorialer Anordnung der beiden Ethinyl-Seitenketten. Nach diesen Rechnungen und einer auf der Energiedifferenz der sechzehn Konformationen basierenden Boltzmann-Verteilung ist zu erwarten, daß die Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion des Bis(iodalkins) 4 über die diaxiale Konformation verläuft und so das überbrückte Kupplungsprodukt 3 ergibt.

Die Synthese des Bis(trimethylsilylalkins) 14 als Vorstufe zu 4 wurde wie folgt durchgeführt (Schema 2): Reaktion des Lithium-

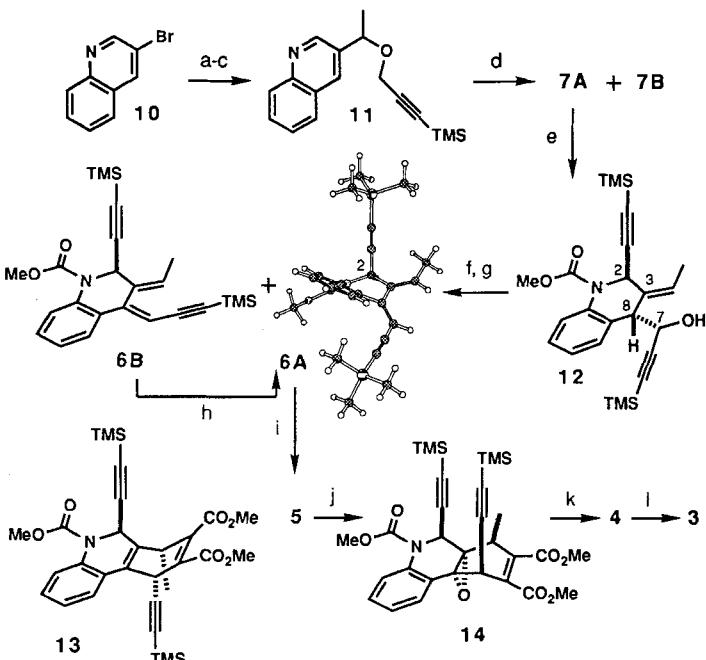
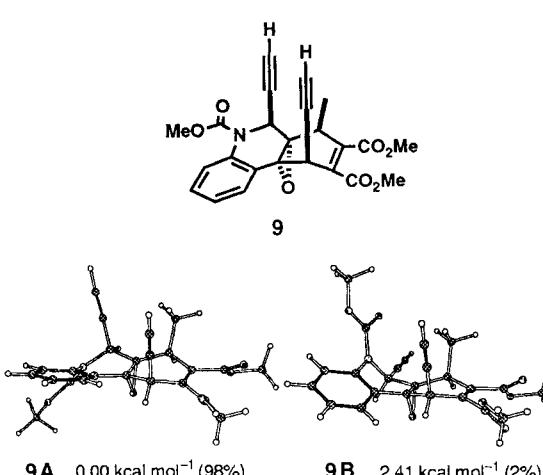
Schema 2. Synthese des Endiins 3 und die auf MM2*-Rechnungen basierende Struktur des Dien 6A. a) *n*BuLi, Et₂O, -78 °C, dann Acetaldehyd, 92%; b) NaH, THF, 0 °C, dann Propargylbromid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, 25 °C, 91%; c) EtMgBr, THF, 0 °C, dann Trimethylsilylchlorid, 93%; d) Trimethylsilyl-ethinylmagnesiumbromid, THF, -78 °C, dann ClCO₂Me, -78 °C, dann -15 °C, 91%; e) *t*BuLi, THF, -78 °C, 73%; f) Mesylchlorid, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; g) Di-azabicycloundecan, Benzol, 25 °C, 65% bezogen auf 12; h) I₂, Benzol 25 °C, 98%; i) Acetylenedicarbonsäuredimethylester, Toluol, 140 °C, 80%; j) *meta*-Chlorperbenzoësäure, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 88%; k) AgNO₃, *N*-Iodsuccinimid, Aceton, 25 °C, 81%; l) 4, 10 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], DMF, 60 °C, Zugabe von (Z)-Bis(trimethylsilyl)ethen in DMF, 1.5 h, 67%.

Abb. 1. Ergebnis der auf MM2*-Rechnungen basierenden Konformationsanalyse von 9.

derivates von **10**^[12] mit Acetaldehyd, O-Alkylierung des entstandenen sekundären Alkohols mit Propargylbromid und Schützen der endständigen Alkinfunktion mit Trimethylsilylchlorid führten in 78 % Ausbeute über alle Schritte zum Propargylerher **11**. Eine Mischung von (Trimethylsilyl)ethinylmagnesiumbromid und **11** wurde mit Chlorameisensäuremethylester^[13] versetzt und ergab ein 78:22-Gemisch aus **7A** mit einer α -ständigen C(4)-Methylgruppe und seinem β -Isomer **7B**. Den Ether **7A** unterwarf man einer [2,3]-Wittig-Umlagerung und erhielt in 73 % Ausbeute isomerenreines **12**. Die Konfiguration an der [3(4)]-Doppelbindung (*Z*) und die *trans*-Anordnung der Alkinyl-Seitenketten an C(2) und C(8) wurden durch NMR- und NOE-Studien nachgewiesen; dagegen ist die Konfiguration von C(7) noch nicht bekannt. Die Mesylierung von **12**, gefolgt von einer Behandlung mit Diazabicycloundecan ergab eine 45:55-Mischung^[14] aus dem (*Z,Z*)-Dien **6A** und dem (*Z,E*)-Dien **6B**, das anschließend in das gewünschte **6A** überführt wurde. Die Konfigurationen der beiden Diene **6A** und **6B** wurden durch NMR- und NOE-Studien bestätigt (Tabelle 1). Die

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **3**, **4**, **6A** und **8**.

- 3:** IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 2948, 1720, 1492, 1437, 1370, 1322, 1276, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (br. d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31–7.48 (m, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.9, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (br. s, 1H), 5.65 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 4.67 (br. s, 1H), 3.833 (s, 3H), 3.827 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (br. q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C-NMR (67.8 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 165.4, 155.1, 144.9, 136.0, 128.4, 127.8, 126.7, 125.3, 124.7, 124.3, 122.9, 99.8, 94.4, 91.3, 88.4, 70.2, 63.1, 53.7, 52.8, 52.6, 47.1, 38.4, 30.0, 16.8; FAB-MS: m/z 482 [$M + Na^+$], 460 [$M + H^+$].
- 4:** IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 2944, 2184, 1717, 1437, 1261, 1043, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (br. d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23–7.43 (m, 3H), 5.72 (br. s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (br. s, 3H), 3.34 (br. q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (67.8 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 165.1, 155.3, 142.9, 136.0, 128.7, 127.3, 127.1, 125.6, 125.5, 89.8, 89.1, 70.0, 59.5, 53.7, 52.8, 52.6, 47.4, 38.2, 30.8, 16.6, 4.4, 2.2; FAB-MS: m/z 710 [$M + Na^+$], 688 [$M + H^+$]; hochauflöstes FAB-MS: gefunden 709.9147 (ber.: 709.9149 für C₂₄H₃₁NO₂Si₂Na).
- 6A:** IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2170, 2118, 1711, 1484, 1442, 1372, 1321, 1283, 1249, 1027, 907, 847, 760, 734 cm⁻¹; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (br. d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.09 (br. s, 1H), 6.03 (dq, J = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H). –0.05 (s, 9H); ¹³C-NMR (67.8 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 141.9, 138.1, 135.9, 129.0, 128.4, 127.7, 125.2, 124.5, 121.2, 104.4, 102.5, 102.1, 102.0, 87.6, 53.2, 46.3, 14.4, –0.30, –0.34; FAB-MS: m/z 444 [$M + Na^+$], 422 [$M + H^+$]; hochauflöstes FAB-MS: gefunden: 444.1786 (ber.: 444.1791 für C₂₄H₃₁NO₂Si₂Na).
- 8:** IR(Film): $\tilde{\nu}$ = 3428, 2920, 1712, 1438, 1328, 1264, 1076, 765 cm⁻¹; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (m, 1H), 7.52 (br. d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (br. d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05–7.23 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

Diels-Alder-Reaktion von **6A** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester führte zu einem 60:40-Gemisch^[15] aus **5** (Angriff aus dem β -Halbraum) und **13** (Angriff aus dem α -Halbraum). Die

Epoxyfunktion wurde anschließend stereoselektiv in das Hauptprodukt **5** eingeführt, und man erhielt das α -Epoxid **14** in 88 % Ausbeute. Die Konfiguration von **14** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt (Abb. 2)^[16]: Die Ethinyl-Seitenketten sind diaxial angeordnet, wie nach den am Bis(alkin) **9** durchgeführten MM2*-Rechnungen zu erwarten war.

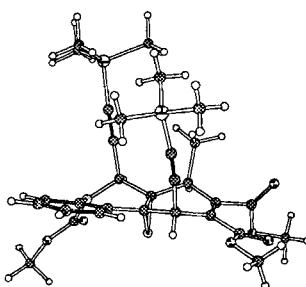


Abb. 2. Chem3D-Darstellung der Struktur von **14** im Kristall.

Im nächsten Schritt wurde das Bis(trimethylsilyl)epoxid **14** in das Bis(iodalquin) **4** (Tabelle 1) umgewandelt^[17]. Im folgenden, entscheidenden Schritt führte die Palladium(0)-katalysierte Kupplungsreaktion^[18] zwischen **4** und (*Z*)-Bis(trimethylstannyl)-ethen^[19] zur Dynemicin-A-Modellverbindung **3** (Tabelle 1). Bei dieser Kupplungsreaktion bildete sich weder das einfach gekuppelte Analogon von **4** noch die Bis(alkenyl)-Verbindung. Das Endiin **3** war sowohl unter den Kupplungsbedingungen als auch für die Reinigung an Kieselgel ausreichend stabil. Die Säure-katalysierte Bergman-Cyclisierung^[2a, c] von **3** (Schema 1) wurde mit *p*-TosOH · H₂O in THF in Gegenwart von 1,4-Cyclohexadien bei 25 °C durchgeführt und ergab das aromatische Produkt **8** in 32 % Ausbeute (Tabelle 1). Die Bildung von **8** kann man sich durch Epoxidringöffnung zum entsprechenden Diol, Bergman-Cyclisierung und H-Abstraktion erklären.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Synthese der Dynemicin-A-Modellverbindung **3** mit ihrem zehngliedrigen Endiin-Ringsystem und der Epoxid-, „Auslösevorrichtung“ gelang durch eine Folge von [2,3]-Wittig-Umlagerung, Diels-Alder-Reaktion und Palladium-katalysierter Kupplung. Des weiteren erwies sich, daß MM2-Rechnungen für den Entwurf von Schlüsselverbindungen einer Synthese in der gewünschten Konformation nützlich sind. Schließlich konnte gezeigt werden, daß **3** einer Säure-katalysierten Bergman-Cyclisierung unterliegt, was eine mögliche Anwendung als neues DNA-spaltendes Molekül nahelegt.

Eingegangen am 27. Dezember 1994 [Z 7579]

Stichworte: Dynemicine · Endiine · Semiempirische Rechnungen

- [1] Übersichtsartikel: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem. 1991, 103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30*, 1387.
- [2] a) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc. 1990, 112*, 3715; b) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyake, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot. 1989, 42*, 1449.
- [3] a) Nichthydrolytische DNA-Spalturen wurden kürzlich zusammenfassend dargestellt: G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Angew. Chem. 1995, 107*, 819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34*, 746; b) Y. Sugiyama, T. Shiraki, M. Konishi, T. Oki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87*, 3831; c) T. Shiraki, Y. Sugiyama, *Biochemistry 1990, 29*, 9795; d) Y. Sugiyama, T. Arakawa, M. Uesugi, T. Shiraki, H. Ohkuma, M. Konishi, *ibid. 1991, 30*, 2989; e) T. Shiraki, M. Uesugi, Y. Sugiyama, *Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 188*, 584; f) M. F. Semmelhack, J. Gallagher, D. Cohen, *Tetrahedron Lett. 1990, 31*, 1521; g) J. P. Snyder, G. E. Tipsword, *J. Am. Chem. Soc. 1990, 112*, 4040.
- [4] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S. V. Wendeborn, A. L. Smith, Y. Torisawa, P. Maligres, C.-K. Hwang, *Angew. Chem. 1991, 103*, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30*, 1032; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrastidlo, *Science 1992, 256*, 1172; c) K. C. Nicolaou, P. Maligres, T. Suzuki, S. V. Wendeborn, W.-M. Dai, R. K. Chadha, *J. Am. Chem. Soc. 1992, 114*, 8890; d) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *ibid. 1992, 114*, 8908.
- [5] a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc. 1990, 112*, 7416; b) K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C.-K. Hwang, *ibid. 1991, 113*, 3106; c) J. A. Porco, Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *ibid. 1990, 112*, 7410; d) J. L. Wood, J. A. Porco, Jr., J. Taunton, A. Y. Lee, J. Clardy, S. L. Schreiber, *ibid. 1992, 114*, 5898; e) P. A. Wender, C. K. Zercher, *ibid. 1991, 113*, 2311; f) P. A. Wender, C. K. Zercher, S. Beckham, E.-M. Haubold, *J. Org. Chem. 1993, 58*, 5867; g) T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett 1991, 393*; h) T. Nishikawa, A. Ino, M. Isobe, T. Goto, *Chem. Lett. 1991, 1271*; i) T. Nishikawa, A. Ino, M. Isobe, *Tetrahedron 1994, 50*, 1449; j) P. Magnus, S. M. Fort, *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991, 544*; k) P. Magnus, *Tetrahedron 1994, 50*, 1397; l) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulte, *J. Org. Chem. 1994, 59*, 3752; m) A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, *J. Am. Chem. Soc. 1994, 116*, 11556; Totalsynthese; n) J. Taunton, J. L. Wood, S. L. Schreiber, *ibid. 1993, 115*, 10378.
- [6] Für verwandte Cyclisierungsmethoden zur Synthese von Dynemicin-Analoga siehe: M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem. 1994, 59*, 3755.
- [7] T. Takahashi, Y. Sakamoto, H. Yamada, 65. Frühjahrstagung der japanischen chemischen Gesellschaft, 1993, Abstrakt, S. 366.
- [8] Übersichtsartikel: a) K. Mikami, T. Nakai, *Synthesis 1991, 594*; b) J. A. Marshall in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, London, 1991, S. 975; c) R. Brückner in *Compre-*

- prehensive Organic Synthesis, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, London, 1991, S. 873; d) T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* 1986, 86, 885; e) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 1979, 91, 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 563.
- [9] a) K. Takatori, M. Kajiwara, Y. Sakamoto, T. Shimayama, H. Yamada, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5669; b) T. Takahashi, M. Nakazawa, Y. Sakamoto, K. N. Houk, *ibid.* 1993, 34, 4075; c) T. Takahashi, H. Tanaka, Y. Hirai, T. Doi, H. Yamada, T. Shiraki, Y. Sugiura, *Angew. Chem.* 1993, 105, 1719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1657; d) T. Takahashi, H. Yokoyama, T. Haino, H. Yamada, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3521; e) T. Takahashi, K. Shimizu, T. Doi, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2674.
- [10] G. Chang, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4379.
- [11] Die Rechnungen wurden mit dem Programm MacroModel (Version 3.5) durchgeführt, für dessen Überlassung wir Herrn Prof. W. C. Still danken; F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* 1990, 11, 440.
- [12] 3-Bromchinolin **10** wurde von Tokyo Kasei bezogen; für seine Lithierung siehe: H. Gilman, S. M. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 446.
- [13] R. Yamaguchi, Y. Nakazono, M. Kawanishi, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1801.
- [14] Ausgehend vom reinen Diastereomer **12** sollte bei dieser Eliminierung nur ein Isomer **6** entstehen. Die partielle E_1 -Eliminierung über ein Benzyl-Anion führte jedoch zur Bildung eines Gemisches beider Diene.
- [15] Die auf MM2*-Rechnungen basierende Konformationsanalyse von **6A** (siehe Schema 2) sagt für die Hauptkonformation von **6A** ($>95\%$) eine verdrehte Dien-Einheit und eine axiale Anordnung der Alkinyl-Seitenkette an C(2) vorher. Der Angriff des Dienophils von der leicht zugänglichen konvexen Seite (β) des Diens kann die leicht bevorzugte Bildung von **5** erklären. Diese Rechnungen deuten außerdem darauf hin, daß eine Steuerung der Diels-Alder-Reaktion von **6A** durch intermediäres Binden des Dienophils (Acetylendicarbonsäure) an die Alkinylgruppe in **6A** dazu beitragen sollte, daß **5** als einziges Produkt erhalten wird.
- [16] Kristallstrukturdaten von **14**: monoklin, Raumgruppe $P2_1/a$, $a = 11.888(4)$, $b = 27.454(8)$, $c = 10.509(3)$ Å, $\beta = 103.68(2)$ °, $V = 3333(2)$ Å 3 , $Z = 4$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.16 \text{ g cm}^{-3}$; 4705 gemessene, 2525 davon mit $I \geq 3.0 \sigma(I)$ als beobachtet eingestufte Reflexe. Lösung der Struktur mit Direkten Methoden (Monte-Carlo, MULTAN), $R = 0.073$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerorschung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [17] T. Nishikawa, S. Shibuya, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* 1994, 485.
- [18] Unser erster Versuch zur $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierten Kupplung des zu **5** analogen Bis(acetylen)derivates mit (*Z*)-Dichlorethen scheiterte. (Für Palladium-katalisierte Kupplungsreaktionen zur Synthese elfgliedriger Endiin-Ringsysteme siehe: D. Schinzer, J. Kabbara, *Synlett* 1992, 766.) Während unserer Arbeiten wurde von S. J. Danishevsky et al. eine effiziente Pd^0 -Kupplungsreaktion veröffentlicht (siehe Lit. [6]).
- [19] T. N. Mitchell, A. Amamria, H. Killing, D. Rutschow, *J. Organomet. Chem.* 1986, 304, 257.

Die erstmalige Realisierung einer Per-Oniosubstitution im Benzolsystem: Rolle des Gegenions

Robert Weiß*, Bernd Pomrehn, Frank Hampel und Walter Bauer

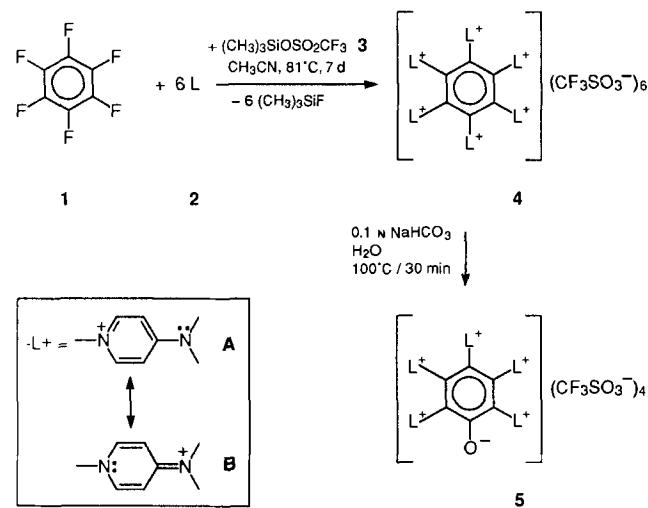
In früheren Arbeiten haben wir gezeigt, daß die Überführung von neutralen in kationische Substituentensätzen durch Poly-Oniosubstitution (POS) bei Hauptgruppenelementderivaten und nichtaromatischen organischen π -Systemen generell zu einer markanten Steigerung von Lewis-Acidität und Elektronenaffinität führt^[1–6]. Zugleich werden neuartige Reaktionsverläufe bei Redox- und Substitutionsreaktionen an und mit derartigen Reagentien beobachtet^[5, 6]. Dies ist vor allem auf den elektrostatischen Feldeffekt (Poleffekt)^[7] der kationischen Substituenten zurückzuführen. Da elektrostatische Effekte prinzipiell keinem Sättigungseffekt unterliegen, sondern sich additiv ver-

* Prof. Dr. R. Weiß, Dipl.-Chem. B. Pomrehn, Dr. F. Hampel, Dr. W. Bauer
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-91054 Erlangen
Telefax: Int. + 9131/85-9132

halten, ist es von besonderem Interesse, die strukturbezogen maximale Zahl von Oniosubstituenten an einem Grundgerüst einzuführen. Wir haben uns dieser Problemstellung nun am Beispiel von aromatischen π -Systemen zugewandt und berichten hier über Synthese, Struktur und einige Eigenschaften des ersten hexakis-oniosubstituierten Benzolderivats^[8].

1993 berichteten Streitwieser et al. über einen erfolglosen Versuch, ein derartiges hexakationisch substituiertes Benzolderivat zu synthetisieren^[9]. Bei der Umsetzung von Hexafluorbenzol **1** mit 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) **2** wurde in einer $S_N\text{Ar}$ -Sequenz in 20 % Ausbeute das entsprechende 1,4-bis-oniosubstituierte Benzolderivat erhalten und strukturell charakterisiert. Der Versuch, ausgehend von **1** mit DMAP das entsprechende per-oniosubstituierte Salz zu synthetisieren, führte nach 3.5monatiger Reaktionszeit in sehr geringer Ausbeute zu einem höhersubstituierten Produkt, dem aufgrund spektroskopischer Daten die Struktur des entsprechenden pentakis-oniosubstituierten Benzols zugewiesen wurde. Dessen letzter Fluorosubstituent jedoch konnte selbst unter erhöhtem Druck nicht verdrängt werden.

Die Reaktionsträgheit dieses bis-oniosubstituierten und besonders des pentakis-oniosubstituierten Benzols steht im Widerspruch zu der Erwartung, daß die Elektrophilie von π -Systemen mit steigender Zahl von Oniosubstituenten zunehmen sollte. Zur Deutung der Ergebnisse von Streitwieser et al. nehmen wir an, daß sich zwischen den elektrophilen Gegenkationen und den freigesetzten Fluorid-Ionen Kontakte bilden, die der weiteren nucleophilen Substitution hemmend im Wege stehen. Bezuglich der Natur dieser Kontakte kann man mehrere Möglichkeiten diskutieren, z.B. die Bildung kinetisch stabiler Ionocluster oder gar (besonders wahrscheinlich bei hohem Oniosubstitutionsgrad) die Bildung stabiler Meisenheimer-Komplexe. Dann sollte der Austausch der Fluorid-Ionen gegen stark nucleofuge Anionen der Schlüssel zum Erfolg bei der Per-oniosubstitution im Benzolsystem sein. Dieser einfache Gedanke führte in der in Schema 1 formulierten, thermodynamisch besonders günstigen Variante der Poly-oniosubstitution zu einem vollen Erfolg.



Schema 1. Synthese und Hydrolyse von **4**.

Das erwünschte Per-Oniosubstitutionsprodukt **4** war in 92 % Ausbeute das einzige Reaktionsprodukt und wurde als schwerlösliches Salz nahezu analysenrein erhalten. Diese Umsetzung wird offensichtlich durch die Kopplung der $S_N\text{Ar}$ -Substitutionssequenz mit der Bildung der äußerst stabilen Si-F-Bindung ermöglicht. Wir schließen nicht aus, daß **3** bereits relativ früh auf