

Abb. 3. Abspaltung der Schutzgruppen von **5d** in 30proz. wäßriger Ammoniaklösung (▲) und wäßriger Methylaminlösung (■) bei 62 °C. Das Verhältnis Phosphorsäurediester zu Phosphorothioat ( $X$  [%]) hängt von der Konzentration und Nucleophilie der Base ab. In 40proz. wäßriger Methylaminlösung bildet sich kein Phosphorsäurediester.

Wir haben gezeigt, daß  $\beta$ -Silylethyl-geschützte  $O,O,O$ -Trialkylphosphorothioate effizient aus den Phosphoramiditen **3a-d** hergestellt werden konnten. Die Abspaltung der Schutzgruppen mit nucleophilen Agentien (Ammoniumhydroxid, Methylamin, Fluorid<sup>[4, 7]</sup>) führte durch  $\beta$ -Fragmentierung selektiv zu den Phosphorothioaten **7a-d**. Die Phosphor-Schutzgruppen von **4/5a-c** sind deutlich anfällig für eine schnelle, durch  $\beta$ -Silicium-Effekt unterstützte Thion-Thiol-Umlagerung, wobei die  $O,O,S$ -Trialkylphosphorothioate **6a-c** entstehen, die unter den Bedingungen zur Abspaltung der Schutzgruppen in die Dialkylphosphate **8a-c** übergehen. Die Eigenschaften der 2-(Methyldiphenyl)silylethoxy-Gruppe in **5d** lassen jedoch auch dessen Einsatz in der Oligophosphorothioat-Synthese zu, das heißt, die durch den  $\beta$ -Silicium-Effekt geförderte Thion-Thiol-Umlagerung wird sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen weitestgehend unterdrückt, während die selektive Abspaltung der Schutzgruppen unter milden Bedingungen durch eine  $\beta$ -Fragmentierung stattfindet.

#### Experimentelles

**2a-d:** Alle Arbeitsschritte wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (Ar-Atmosphäre) durchgeführt. Zu einer eisgekühlten Lösung von  $\text{PCl}_3$  (27.5 g, 200 mmol) in wasserfreiem  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) wurde tropfenweise eine Lösung der  $\beta$ -Silylethanol-Derivate **1a-d** (50 mmol) in wasserfreiem  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung nach 2 h im Vakuum eingeengt (20 Torr, dann 1 Torr). Es wurde wasserfreies  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) und anschließend tropfenweise  $\text{HNiPr}_2$  (50 mL) hinzugegeben. Nach 24 h Röhren bei Raumtemperatur wurde die Mischung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei **2a-d** als farblose Öle in nahezu quantitativer Ausbeute anfielen.  $^{31}\text{P-NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 123.7$  (**2a**), 124.4 (**2b**), 123.9 (**2c**), 123.4 (**2d**).

**3a-d:** Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde  $1H$ -Tetrazol (12 mmol) zu einer gerührten Lösung von **2a-d** (30 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (600 mL) gegeben. Nach 20 min wurde diese Lösung innerhalb von 30 min zu  $5'-O$ -(4,4'-Dimethoxytrityl)thymidin (15 mmol) gegeben. Nach 2–3 h wurde Triethylamin (30 mL) hinzugefügt und die Lösung 12 h bei  $-20^\circ\text{C}$  gelagert. Nach Filtration wurde die Lösung im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung mit  $\text{NaHCO}_3$  (1 M) und  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingeengt und das verbleibende Öl durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat/ $\text{NEt}_3$  90/10/0.1) gereinigt und **3a-d** isoliert.  $^{31}\text{P-NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145.9$ , 146.1 (**3a**), 145.8, 146.0 (**3b**), 145.9, 146.1 (**3c**), 146.0, 146.3 (**3d**).

**4a-d:** Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde  $1H$ -Tetrazol (6 mmol) zu einer gerührten Lösung von **3a-d** (2 mmol) und  $3'-O$ -Acetylthymidin (1 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) gegeben. Nach 2 h wurde eine Lösung von  $3H$ -1,2-Benzodithiol-3-on-1,1-dioxid (5 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) hinzugefügt. Nach 30 min wurde Triethylamin (1 mL) hinzugefügt und die Mischung filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung mit wäßrigem  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 M) und  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeengt. Aus dem Rückstand wurden nach

Reinigung durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat/ $\text{NEt}_3$  50/50/0.1 bis 20/80/0.1) **4a-d** isoliert.  $^{31}\text{P-NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 67.5$ , 67.6 (**4a**), 67.6, 67.7 (**4b**), 67.2, 67.5 (**4c**), 67.4, 67.5 (**4d**).

Eingegangen am 3. Mai 1995 [Z 7953]

**Stichworte:** Antisense-Oligonucleotide · Nachbargruppeneffekte · Nucleotide · Phosphorverbindungen · Umlagerungen

- [1] S. T. Crooke in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Vol. 1 (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, 1995, S. 863–900, zit. Lit.
- [2] S. T. Crooke, *Annual Meeting of the Federation of the American Society of Experimental Biology (FASEB)*, April, 1994, Anaheim, CA, USA.
- [3] Ein Homo-Thymidinphosphorsäurediester-Dodecamer ( $\text{T}_{12}$ ) mit einem mittleren Kupplungsgrad von 98.5 % wurde auf CPG mit 2-(Methylphenylmethylsilyl)ethylphosphoramidit **3d** synthetisiert. a) V. T. Ravikumar, H. Sasmor, D. L. Cole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2637–2640; b) V. T. Ravikumar, T. K. Wyrzykiewicz, D. L. Cole, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9255–9266.
- [4] Ein Homo-Thymidinphosphorothioat-Heptamer ( $\text{T}_7$ ) wurde mit einem mittleren Kupplungsgrad von 99 % auf CPG mit Hilfe von **3d** synthetisiert: V. T. Ravikumar, D. L. Cole, *Gene* **1994**, *149*, 157–161.
- [5] S. L. Beauchage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1859–1862.
- [6] N. D. Sinha, J. Biernat, H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5843–5846.
- [7] S. Honda, T. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2093–2096.
- [8] J. A. Soderquist, I. Rivera, A. Negron, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4051–4055.
- [9] R. P. Iyer, L. R. Phillips, W. Egan, J. B. Regan, S. L. Beauchage, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4693–4699.
- [10] a) H. Teichmann, G. Hilgetag, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1077–1088; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1013–1023; b) R. G. Cooks, A. F. Gerrard, *J. Chem. Soc. B* **1968**, 1327–1333; c) K. Bruzik, W. J. Stec, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1625–1630; d) C. D. Poulet, D. S. Mautz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4895–4903.
- [11] J. B. Lambert, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677–2689, zit. Lit.
- [12] N. Shimizu, S. Watanabe, F. Hayakawa, S. Yasuhara, Y. Tsuno, T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 500–504.
- [13] In einem Kontrollexperiment spalteten wir von **6c** die Schutzgruppen unter den gleichen Bedingungen ab. **8c** war das einzige Produkt ( $^{31}\text{P-NMR}$   $\delta = 0.02$ ),  $k_3 = 1.4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 13.4 \text{ h}$ ).

#### Totalsynthese von (+)-SF 2315A und Bestimmung der absoluten Konfiguration dieses Naturstoffs\*\*

Kyungjin Kim und Gary A. Sulikowski\*

Auf der Suche nach neuen Antibiotica wurde bei einem Screening von Boden-Mikroorganismen das Antibioticum SF 2315A **1** entdeckt<sup>[1]</sup>. Nach den spektroskopischen Befunden weist **1** ein Benz[a]anthracen-Grundgerüst auf, weshalb man die Verbindung der Familie der Angucyclin-Antibiotica zugeordnet hat<sup>[2]</sup>. Die relative Konfiguration von **1** wurde durch eine Ein-Kristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt, die absolute Konfiguration von **1** konnte bisher nicht festgelegt werden<sup>[1b]</sup>. SF 2315A **1** weist eine schwache Aktivität gegenüber Gram-po-

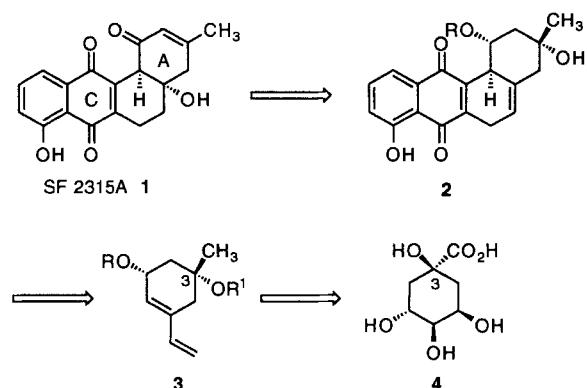
[\*] Prof. G. A. Sulikowski, K. Kim  
Department of Chemistry, Texas A & M University  
College Station, TX 77843-3255 (USA)  
Telefax: Int. + 409/845-4719

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Welch Foundation (A1230) und der Texas A & M University gefördert. Dr. Toru Sasaki (Meiji Seika Kaisha, Ltd.) danken wir für die freundliche Überlassung einer Probe von authentischem SF 2315A. G. A. S. dankt der American Cancer Society für einen Junior Faculty Research Award und der American Cyanamid Company für einen Cyanamid Faculty Award.

sitiven Bakterien auf und inhibiert die Reverse Transcriptase von Geflügel-Myeloblastose-Viren ( $100 \text{ mg mL}^{-1}$ )<sup>[1a]</sup>.

Die Bestrebungen zur Totalsynthese von Angucyclin-Antibiotika führten zunächst zur Darstellung von Angucyclinonen des Benz[a]anthrachinon-Typs<sup>[3, 4]</sup>. Über die Synthese eines Mitglieds der Familie mit angularer Sauerstofffunktion, wie sie auch SF 2315A **1** aufweist, wurde bisher nicht berichtet<sup>[5]</sup>. Wir beschreiben hier die erste Totalsynthese von (+)-SF 2315A **1**, durch die auch dessen absolute Konfiguration bestimmt wurde und die die erste Synthese eines Angucyclin-Antibioticums mit angularer Sauerstofffunktion und daher nichtaromatischem Ring B ist.

Schema 1 zeigt unsere Retrosynthese von SF 2315A **1**. Ausgehend von (–)-Chinasäure **4** sind unterschiedliche Derivate des Dienls **3** zugänglich<sup>[6]</sup>, die nach Diels-Alder-Reaktion mit



Schema 1. Retrosynthese von SF 2315A **1**. R, R<sup>1</sup> = Schutzgruppe

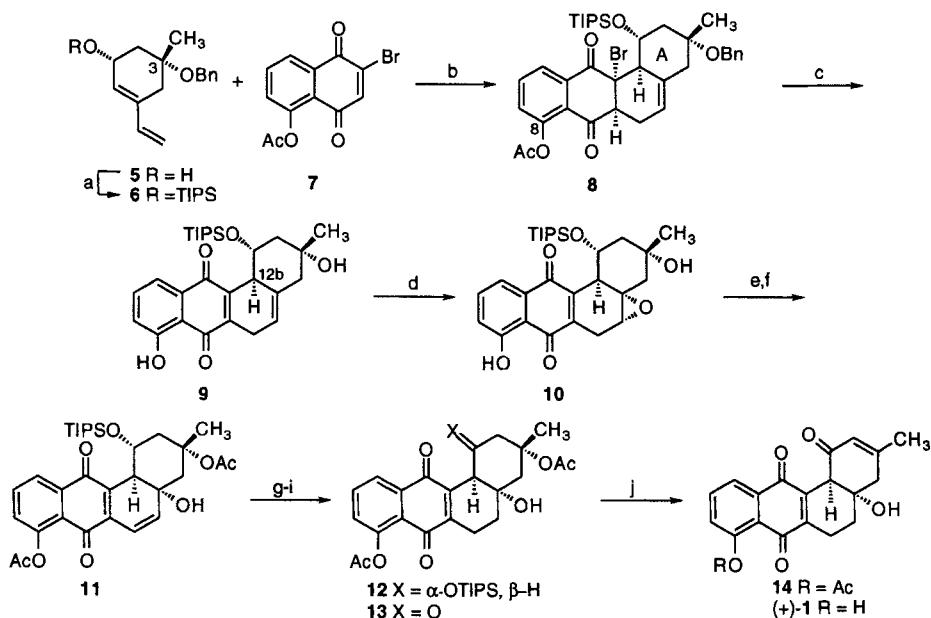
5-Acetoxy-2-bromjuglon **7** und wenigen Funktionsgruppenumwandlungen die Chinone **2** geben sollten<sup>[7]</sup>. Der stereochemische Verlauf der Cycloaddition wird durch die Konfiguration an C1 in der Dienkomponente bestimmt<sup>[8]</sup>. Weiterhin sollte die Oxidation der C4a-C5-Doppelbindung in **2** von der  $\alpha$ -Seite, also *cis* zum angularen Wasserstoffatom an C12b, erfolgen und somit zur *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B führen.

Die Darstellung des Dienols **5** aus (–)-Chinasäure **4** haben wir kürzlich beschrieben<sup>[4d, 6]</sup>. **5** wurde unter Standardbedingungen quantitativ zum Silylether **6** silyliert (Schema 2). Die Diels-Alder-Cycloaddition von **6** mit 5-Acetoxy-2-bromjuglon **7**<sup>[13]</sup> lieferte **8** als ein Diastereomer. So konnten sowohl die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums C12b festgelegt als auch die gewünschte regiochemische Anordnung zwischen Ring A und dem Arylsubstituenten an C8 gewährleistet werden. Rasche Hydrierung von **8** mit Palladium in Ethanol und Zugabe einer katalytischen Menge an  $\text{K}_2\text{CO}_3$  führten zu Spaltung des Benzylethers an C3, Dehydrobromierung sowie Entfernung der Acetylgruppe an C8, wobei man

das Chinon **9** quantitativ erhielt. Die Studie von Molekülmodellen des Alkens **9** ergab, daß Oxidantien bevorzugt von der  $\alpha$ -Seite, d. h. *cis* zum Wasserstoffatom, an C12b angreifen. Tatsächlich lieferte die Epoxidierung von **9** ausschließlich das  $\alpha$ -Epoxid **10**. Die Umsetzung mit 0.5 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF führte unter Öffnung des Epoxids **10** zum entsprechenden Allylalkohol, der zum Diacetat **11** peracytyliert wurde. Die Reduktion der C5-C6-Doppelbindung war – wahrscheinlich aufgrund der Bildung der Dihydro(semi)chinon-Zwischenstufe – schwierig. So trat beim Versuch der direkten Hydrierung von **11** mit dem Adams-Katalysator die konkurrierende Eliminierung der angularen Hydroxygruppe oder auch Zersetzung ein. Rasche Hydrierung mit Palladium (5%) auf Kohle lieferte indessen das Dihydrochinon, welches nach Entfernen des Palladium-Katalysators, weiterer Hydrierung mit Adams-Katalysator und Oxidation mit Cerammoniumnitrat (CAN) die Verbindung **12** in 73% Ausbeute ergab.

Die verbleibenden Syntheseschritte beinhalteten Funktionsgruppenumwandlungen am Ring A. Der nach Entfernen der TIPS-Schutzgruppe an C1 resultierende Alkohol wurde mit Dess-Martin-Periodinan<sup>[14]</sup> zum Keton **13** oxidiert. Dessen Umsetzung mit Lithiumhydroxid in THF führte zu einer Mischung aus **14** und SF 2315A **1** im Verhältnis von ca. 1:1. **14** ergab nach nochmaliger Behandlung mit Lithiumhydroxid ebenfalls SF 2315A **1**. Die synthetisch erhaltene Verbindung **1** war nach ihren 400-MHz-<sup>1</sup>H- und 50-MHz-<sup>13</sup>C-NMR-Spektren identisch mit dem natürlichen Material. Die Drehwerte von synthetischem  $[\alpha]_D^{25} = +112$  ( $c = 0.05$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) und von natürlichem **1**  $[\alpha]_D^{25} = +106$  ( $c = 0.05$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) waren nahezu identisch. Somit lautet die absolute Konfiguration von (+)-SF 2315A (4aS,4ax,12bx). (Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen **8–13** und **1** sind in Tabelle 1 zusammengestellt.)

Diese erste Totalsynthese von SF 2315A **1** beinhaltet also den erstmaligen Aufbau eines Angucyclin-Antibioticums mit angularer Hydroxygruppe und ohne Anthrachinon-Chromophor.



Schema 2. a) Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl), Imidazol, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%; b) Toluol, Rückfluß, 66%; c)  $\text{H}_2$ , 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , EtOH, dann  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 20 °C, 100%; d) Dimethyldioxiran,  $\text{Me}_2\text{CO}$ , 20 °C, 100%; e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 88%; f) TBAF (0.5 Äquiv.), THF, 0 °C, 86%; g) 1.  $\text{H}_2$ , 5%  $\text{Pd}/\text{C}$ , EtOAc, 20 °C; 2.  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ , EtOAc, dann CAN, 20 °C, 73%; h) HF · Pyridin,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C → 20 °C, 89%; i) Dess-Martin-Periodinan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 93%; j) 0.1 M  $\text{LiOH}$ , EtOH, 0 °C, 29% **14** und 33% **1**.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von 8–13 sowie von 1.

8: Schmp. 103–104 °C; $[\alpha]_D^{25} = -34.5$ ( $c = 0.5$ in $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 1769$ , 1707 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.8$ –1.1 (m, 21 H), 1.29 (s, 3 H), 1.85–1.95 (m, 1 H), 2.3–2.6 (m, 5 H), 2.39 (s, 3 H), 3.0–3.15 (m, 1 H), 3.61 (t, $J = 7.2$ , 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.7–4.8 (m, 1 H), 5.5–5.6 (m, 1 H), 7.2–7.4 (m, 6 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.0 (dd, $J = 7.8$ , 1.2 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 13.5$ , 18.2, 18.4, 21.0, 22.8, 46.1, 46.2, 56.8, 59.3, 63.6, 70.0, 74.5, 120.6, 126.2, 127.2, 127.3, 128.3, 129.3, 133.8, 134.8, 135.5, 139.5, 149.0, 169.2, 189.7, 193.5; HR-MS (FAB): $m/z$ : 651.1802 $[(M - \text{C}_3\text{H}_7)^+]$ , ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{BrSi}$ : 651.1778
9: Schmp. 51–53 °C; $[\alpha]_D^{25} = +71.3$ ( $c = 1.5$ in $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 3599$ , 1664, 1636, 1614, 1459 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.8$ –1.0 (m, 21 H), 1.23 (s, 3 H), 1.8–2.4 (m, 5 H), 3.0–3.8 (m, 4 H), 5.61 (br.s, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7.3$ , 2.3 Hz, 1 H), 7.5–7.7 (m, 2 H), 12.0 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 12.8$ , 17.8, 17.9, 25.1, 26.9, 45.0, 49.2, 51.7, 71.0, 74.8, 114.7, 118.4, 119.0, 123.3, 133.0, 133.7, 136.0, 140.8, 146.1, 161.0, 183.1, 189.3; HR-MS (FAB): $m/z$ : 483.2555 $[(M + \text{H})^+]$ , ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$ : 483.2567
10: Schmp. 159–160 °C; $[\alpha]_D^{25} = +63.8$ ( $c = 1.0$ in $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 3599$ , 1667, 1642, 1618, 1459 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.75$ –0.95 (m, 21 H), 1.35 (s, 3 H), 1.5–1.7 (m, 2 H), 1.8–2.0 (m, 1 H), 2.1–2.4 (m, 2 H), 2.6–2.7 (m, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.5–3.7 (m, 1 H), 3.75–3.85 (m, 2 H), 7.15–7.25 (m, 1 H), 7.5–7.7 (m, 2 H), 12.0 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 12.9$ , 17.8, 17.9, 23.9, 27.9, 44.6, 46.9, 50.0, 56.2, 59.0, 69.5, 72.7, 114.6, 119.2, 123.6, 132.6, 136.1, 137.6, 145.9, 161.1, 182.2, 189.1; HR-MS (FAB): $m/z$ : 499.2527 $[(M + \text{H})^+]$ , ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$ : 499.2516
11: Schmp. 73–75 °C; $[\alpha]_D^{25} = -168.8$ ( $c = 0.5$ , $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 3591$ , 1769, 1728, 1664, 1597 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.7$ –1.0 (m, 21 H), 1.57 (s, 3 H), 1.8 (s, 1 H), 1.9–2.0 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.6–2.7 (m, 1 H), 2.35–2.45 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.65 (dd, $J = 13.1$ , 1.4 Hz, 1 H), 3.51 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.72 (td, $J = 10.5$ , 2.4 Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J = 9.6$ , 1.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.1$ , 1.0 Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 7.8$ , 1.1 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 12.9$ , 17.7, 17.8, 21.1, 22.4, 23.7, 45.7, 46.8, 47.7, 68.5, 70.8, 79.7, 120.1, 122.7, 124.8, 129.0, 134.5, 135.3, 139.8, 142.0, 149.4, 169.3, 170.2, 181.2, 182.7; HR-MS (FAB): $m/z$ : 584.2813 $[(M + 2\text{H})^+]$ , ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Si}$ : 584.2806
12: Schmp. 75–77 °C; $[\alpha]_D^{25} = +335$ ( $c = 0.2$ in $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 1769$ , 1728, 1662, 1596 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.0$ –1.3 (m, 21 H), 1.4–1.6 (m, 4 H), 1.5 (s, 3 H), 1.6–1.7 (m, 1 H), 1.75–1.85 (m, 1 H), 2.0 (s, 3 H), 2.35–2.6 (m, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 2.75–2.85 (m, 1 H), 3.29 (br.s, 1 H), 4.9 (br.s, 1 H), 7.33 (dd, $J = 8.0$ , 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (dd, $J = 7.8$ , 1.2 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = -1.27$ , 12.4, 16.1, 21.1, 22.7, 22.8, 27.3, 32.7, 47.8, 70.3, 70.8, 79.5, 123.0, 125.0, 129.0, 134.4, 134.8, 143.5, 146.5, 149.1, 169.5, 170.4, 182.9, 183.9; HR-MS (FAB): $m/z$ : 586.2962 $[(M + 2\text{H})^+]$ , ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Si}$ : 586.2962
13: Schmp. 84–86 °C; $[\alpha]_D^{25} = -94.3$ ( $c = 0.3$ in $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 3590$ , 1764, 1723, 1665, 1596 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.4$ –1.6 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.8–2.1 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.23 (br.s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.47–2.75 (m, 2 H), 2.83 (dd, $J = 15.2$ , 2.6 Hz, 1 H), 3.32 (dd, $J = 16.7$ , 2.3 Hz, 1 H), 4.2 (br.s, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.0$ , 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 7.7$ , 1.2 Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 19.9$ , 21.1, 22.6, 26.1, 33.0, 47.5, 50.9, 54.5, 71.0, 81.9, 124.3, 125.1, 129.5, 133.7, 134.6, 138.3, 146.6, 149.4, 169.5, 170.6, 182.7, 183.0, 204.8; HR-MS (FAB): $m/z$ : 367.1173 $[(M - \text{OAc})^+]$ , ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_6$ : 376.1181
1: $[\alpha]_D^{25} = +112$ ( $c = 0.05$ in $\text{MeOH}$ ) $\{[\alpha]_D^{25} = +106$ ( $c = 0.05$ in $\text{MeOH}$ ); natürliche SF 2315A}; IR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\tilde{\nu} = 3600$ , 1660, 1643, 1621, 1458, 1296 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 1.7$ –1.8 (m, 2 H), 1.85–1.95 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.55 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H), 2.65–2.97 (m, 2 H), 2.93 (br.d, $J = 20$ Hz, 1 H), 4.14 (br.d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 5.89 (br.s, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1 H), 12.1 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 20.0$ , 23.8, 27.7, 45.7, 51.9, 68.9, 114.5, 118.7, 123.0, 123.8, 131.8, 136.6, 142.4, 143.4, 160.3, 161.0, 182.8, 189.1, 196.0; HR-MS (FAB): $m/z$ : 325.1086 $[(M + \text{H})^+]$ , ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5$ : 325.1076

Über weitere Fortschritte in Richtung auf die Synthese von hinsichtlich ihrer Struktur komplexeren Angucyclin-Antibiotica werden wir berichten.

Eingegangen am 12. Juni 1995 [Z 8085]

**Stichworte:** Antibiotica · Diels-Alder-Reaktionen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) T. Sasaki, J. Yoshida, M. Itoh, S. Gomi, T. Shomura, M. Sezaki, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 835–842; b) T. Sasaki, S. Gomi, M. Sezaki, Y. Takeuchi, Y. Kodama, K. Kawamura, *ibid.* **1988**, *41*, 843–848.
- [2] Eine umfassende Übersicht über Angucyclin-Antibiotica: J. Rohr, R. Thierikke, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103–137.
- [3] a) A. Guingant, M. M. Barreto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3107–3110; b) K. Katsuura, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 124–130; c) K. Krohn, K. Khanababae, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1109–1112; d) D. S. Larsen, M. D. O'Shea, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1373–1376; e) F. L. Andrews, D. S. Larsen, *ibid.* **1994**, *35*, 8693–8696; f) K. Kim, J. Reibenspies, G. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5557–5559.
- [4] Totalsynthesen von Benz[a]anthrachinon-Angucyclinen: a) Y. Yamaguchi, T. Okuma, A. Horiguchi, C. Ikeura, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1647–1649; b) K. Krohn, K. Khanababae, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 100–102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 99–100; c) T. Matsumoto, T. Sohma, H. Yamaguchi, S. Kurata, K. Suzuki, *Synlett* **1995**, 263–266; d) V. A. Boyd, G. A. Sulikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8472.
- [5] Für einen neueren Ansatz zur Synthese von SF 2315A siehe: D. M. Gordon, S. J. Damishesky, G. M. Schulte, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7052–7055.
- [6] a) Dien 5 ist in 13 Schritten aus (–)-Chinasäure **4** erhältlich [9–12]. Die Darstellung von **5** und seine Verwendung für die Totalsynthesen der Benz[a]anthrachinon-Angucycline Urdamycin B und 104-2 sind in Lit. [4d] beschrieben. b) Eine konzeptionell verwandte Reaktionssequenz ausgehend von (–)-Chinasäure: G. Billen, U. Karl, T. Scholl, K. D. Stroech, W. Steglich in *Natural Products Chemistry 3* (Hrsg.: Atta-Ur-Rahman, P. W. Le Quesne), Springer, Berlin, **1988**, S. 305–315.
- [7] a) J. G. Bauman, R. C. Hawley, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1569–1573; b) J. M. McNamara, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4685–4691.
- [8] S. C. Datt, R. W. Franck, R. Tripathy, G. J. Quigley, L. Huang, S. Chen, A. Sihai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8472–8478.
- [9] B. M. Trost, A. G. Romero, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2332–2342.
- [10] W. P. Griffith, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
- [11] a) J. R. Behling, K. A. Babiak, J. S. Ng, A. L. Campbell, R. Morettic, M. Koerner, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641–2643; Übersichtsartikel; b) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005–5038; c) B. H. Lipshutz, *Synlett* **1990**, 119–128.
- [12] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611–3612.
- [13] a) S. W. Heinzman, J. R. Grunwell, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305–4308; b) M. E. Jung, J. A. Hagenah, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5359–5361.
- [14] D. B. Duss, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

## Vergleich von in Lösung und mit HPLC bestimmten Bildungsenthalpien über Wasserstoffbrücken gebundener Wirt-Gast-Komplexe \*\*

Steven C. Zimmerman und Wing-Sum Kwan\*

Neue Methoden zur schnellen und exakten Bestimmung der Stabilität von Komplexen mit nichtkovalenten Wechselwirkungen sind hilfreich bei Studien zur molekularen Erkennung. Insbesondere Komplexbildungsenthalpien haben wertvolle Beiträge zum Verständnis der Ursache der Stabilität von Wirt-Gast-Komplexen geliefert<sup>[1]</sup>. Kürzlich haben wir berichtet, daß die Retentionsenthalpie nitroaromatischer Analyte – bestimmt über die Temperaturabhängigkeit ihrer Retention (siehe unten) an Pinzettenmolekülen, die an stationäre HPLC-Phasen gebunden sind – innerhalb der Fehlergrenzen mit den entsprechenden in Lösung bestimmten Komplexbildungsenthalpien übereinstimmen<sup>[2, 3]</sup>. Voraussetzung für diese Ergebnisse war ein minimaler Anteil unspezifischer Retention und das gleiche Prinzip der molekularen Erkennung in Lösung und auf der Kieselgeloberfläche.

[\*] Dr. W.-S. Kwan, Prof. S. C. Zimmerman  
Department of Chemistry, 600 S. Mathews Avenue  
University of Illinois, Urbana, IL 61801 (USA)  
Telefax: Int. + 217/44-99 19

[\*\*] Quantitative Host–Guest Complexation Studies Using Chemically Bonded Stationary Phases, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [1]. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (GM38010).