

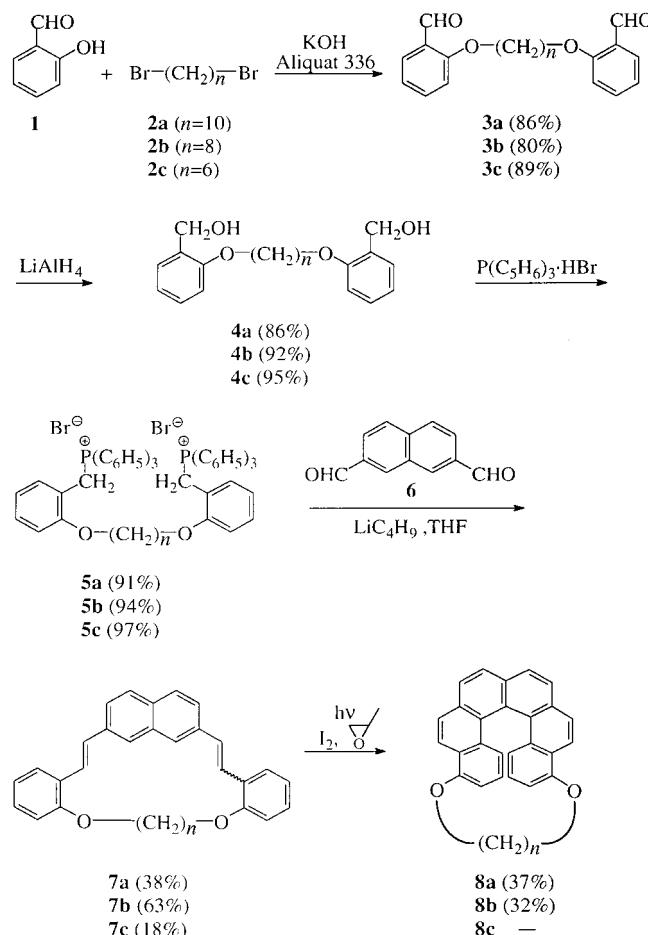
Hexahelicenophane und ihre Racemisierung**

Herbert Meier,* Manfred Schwertel und
Dieter Schollmeyer

Professor Alan R. Katritzky zum 70. Geburtstag gewidmet

Helicene sind eine Verbindungsklasse mit außergewöhnlichen Eigenschaften.^[1-4] Seit der ersten [6]Helicen-Synthese von Newman und Lednicer^[5] hat sich dieses Gebiet stürmisch entwickelt, wobei der Schwerpunkt auf der Herstellung der Grundkörper lag. Die Anzahl der in der Literatur beschriebenen substituierten [6]Helicene ist relativ klein; verbrückte [6]Helicene sind nahezu unbekannt.^[3, 6-8] Wir haben nun [6]Helicene synthetisiert, deren terminale Benzolringe durch Polymethylendioxyketten verknüpft sind. Vorrangiges Ziel war dabei, den Einfluß der Cyclophanstruktur auf die Racemisierung zu studieren.

Aus Salicylaldehyd **1** und den α,ω -Dibromalkanen **2a-c** wurden zunächst die Dialdehyde **3a-c** und daraus durch Reduktion die Diole **4a-c** hergestellt (Schema 1). Die



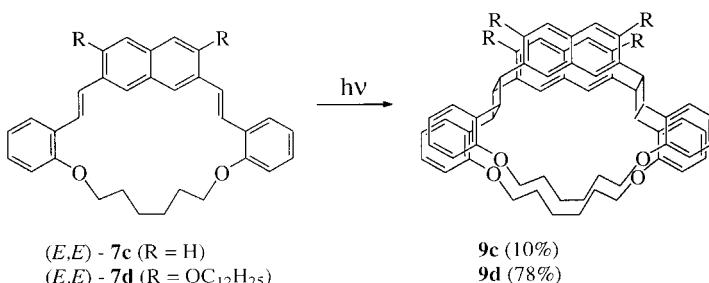
Schema 1. Synthese der Hexahelicenophane **8a** und **8b**.

[*] Prof. Dr. H. Meier, Dr. M. Schwertel, Dr. D. Schollmeyer
Institut für Organische Chemie der Universität
J. J. Becherweg 18–22, D-55099 Mainz
Fax: (+49) 6131-392605
E-mail: hmeier@mzdmza.zdv.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Umwandlung in die Bisphosphoniumsalze **5a-c** und die nach dem Verdünnungsprinzip durchgeführte zweifache Wittig-Olefinierung mit 2,7-Naphthalindicarbaldehyd **6** liefert die Vorstufen **7a-c**^[9] für die oxidative Photocyclisierung. Dabei spielt es keine Rolle, daß **7a-c** als (*E,E/E,Z*)-Gemische anfallen. (Mit kürzer werdender (CH_2)_n-Kette sinkt der (*E,Z*)-Anteil bei der Ringbildung **6**–**7** von 33 % bei **7a** über 20 % bei **7b** auf nahezu 0 % bei **7c**). Die mit Iod als Oxidationsmittel in Gegenwart von Methyloxiran^[10] durchgeführte doppelte Photocyclisierung ergibt die überbrückten [6]Helicene **8a** und **8b**.^[11] Mit **7c** ist wegen der von der kürzeren Hexamethylendioxykette verursachten Ringspannung keine Helicenbildung mehr möglich.

Auch bei hoher Verdünnung dominiert bei **7c** vollständig die Dimerisierung zu einem ganz anderen Cyclophanotyp (**9c**, Schema 2). Um diese Reaktion eingehender zu untersuchen,



Schema 2. Photodimerisierung von **7c** und **7d**.

haben wir die Löslichkeit durch Einführung von zwei Dodecloxyketten verbessert und die Bedingungen für eine Photodimerisierung optimiert; aus **7d** entsteht so in hoher Ausbeute das Cyclophan **9d**.^[12] Bei **7a** spielt diese Konkurrenzreaktion keine und bei **7b** eine untergeordnete Rolle.

An einer mit dem Newman-Reagens (*R*)- $(-)$ -2-(2,4,5,7-Tetranitro-9-fluorenylidenoaminoxy)propansäure ((*R*)- $(-)$ -TAPA)^[13] beschichteten Kieselgelsäule können die Enantiomere von **8a** und **8b** angereichert werden, wobei die Verbindung mit der (*M*)- $(-)$ -Konfiguration jeweils schneller eluiert wird, da sie mit (*R*)- $(-)$ -TAPA schwächer komplexiert. Die Racemisierungskinetik der ersten Ordnung wurde mit den in 1,2,4-Trichlorbenzol gemessenen Drehwerten $[\alpha]_D$ bestimmt. Aus den linearen Regressionen können die Gewindigkeitskonstanten k_{rac} und die Halbwertzeiten $t_{1/2} = k_{\text{rac}}^{-1} \cdot \ln 2$ bestimmt werden. Die thermokonstant bei 200, 180, 160, 150, 140, 130 und 120 °C durchgeführten Racemisierungsprozesse liefern mit dem Arrhenius-Diagramm $\ln k_{\text{rac}} = f(1/T)$ die Aktivierungsenergien E_a und analog mit der Eyring-Gleichung die ΔG^\ddagger -Werte. Tabelle 1 zeigt diese Parameter und die daraus erhaltenen ΔH^\ddagger - und ΔS^\ddagger -Werte. Zum Vergleich wurden die Daten der unter denselben Bedingungen durchgeführten Racemisierung des unsubstituierten [6]Helicens **8d** bestimmt.

Abbildung 1 zeigt deutlich, daß sich bei Verbrückung die Racemisierungsgeschwindigkeit k_{rac} drastisch erhöht. Dieser Effekt ist nicht typisch für

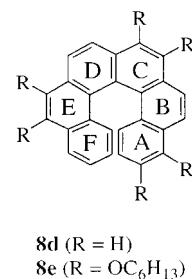


Tabelle 1. Parameter der Racemisierungskinetik der [6]Helicene **8a**, **8b** und **8d** in 1,2,4-Trichlorbenzol.^[a]

Verb.	E_a [kJ mol ⁻¹]	$\ln A$	ΔG^\ddagger [kJ mol ⁻¹]	ΔH^\ddagger [kJ mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [J K ⁻¹ mol ⁻¹]	$t_{1/2}$ [min]
8d ^[14, 15]	148.1	27.9	156.3	144.2	-25.6	106
8a	143.7	29.0	147.7	139.8	-16.7	12
8b	116.7	24.7	137.3	112.8	-51.8	0.8

[a] Die Werte von ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger und $t_{1/2}$ beziehen sich auf 200 °C. Der relative Fehler bei der Bestimmung der Parameter beträgt $\pm 6\%$ und kann bei ΔS^\ddagger noch etwas größer sein.

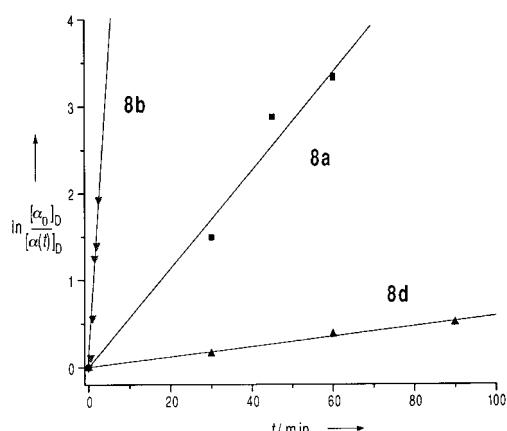


Abb. 1. Racemisierung der Helicenocyclophane **8a** und **8b** in 1,2,4-Trichlorbenzol bei 200 °C im Vergleich zum [6]Helicen **8d**.

alkoxysubstituierte [6]Helicene; die Verbindung **8e** hat unter den genannten Bedingung eine Halbwertszeit $t_{1/2}$, die mehr als doppelt so lang ist wie die des Grundkörpers **8d**.^[16] Alkoxy-substituenten erschweren also eher die Racemisierung. Die gemessene Beschleunigung bei **8a** und **8b** muß daher ein Effekt der Cyclophanstruktur sein.

Um diesen unerwarteten Effekt besser zu verstehen, führten wir zunächst Röntgenstrukturanalysen von **8a** und **8b** durch (Abb. 2). Die helicale Struktur der Verbindungen **8**

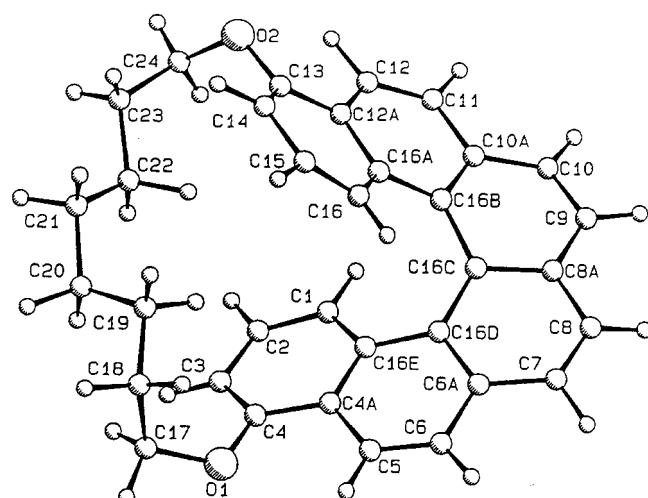


Abb. 2. Molekülstruktur von (M)-(-)-8b im Kristall.^[16, 17] Winkel zwischen den benachbarten Ebenen der Benzolringe A bis F (Werte für [6]Helicen^[18] in Klammern): AB: 12.9° (9.8°); BC: 11.4° (15.2°); CD: 16.2° (14.4°); DE: 17.7° (15.2°); EF: 14.6° (11.5°).

zeigt sich in einer entlang der Anellierung wachsenden Verdrillung der (gemittelten) Ringebenen. Die Polymethylenedioxyketten spannen die terminalen Benzolringe A und F zusammen, wobei das Zentrum der Brücken auf der (formalen) C_2 -Achse liegt. Durch Packungseffekte besteht im Kristall eine erhebliche Abweichung von der C_2 -Symmetrie. Das trifft auch für **8a** zu, dessen Kristallstrukturanalyse ganz ähnliche Daten liefert.^[16]

Bei der Racemisierung wird die C_2 -Symmetrie im Übergangszustand zur C_s -Symmetrie. Dieser Mechanismus entspricht neueren semiempirischen und ab initio quantenmechanischen Rechnungen, wobei die experimentellen ΔH^\ddagger -Werte des [6]Helicen besonders gut durch die AM1 Rechnungen wiedergegeben werden.^[19, 20] Die Abbildung 2 zeigt, daß im C_2 -symmetrischen Grundzustand die Polymethylenedioxykette mit den terminalen Ringen A und F (vor allem im Bereich von C-3 und C-14) stark sterisch wechselwirkt, wodurch die Energie der Grundzustände angehoben wird. Diese Wechselwirkungen sind mit der kürzeren Methylenkette in **8b** stärker als mit der längeren Kette in **8a**. Abbildung 3 zeigt schematisch, daß im C_s -symmetrischen

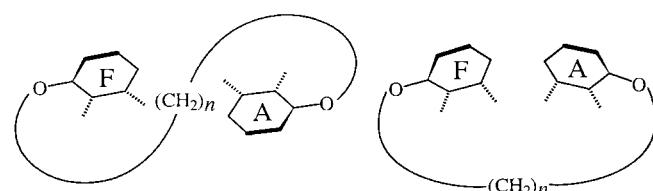


Abb. 3. Schematische Darstellung der Verbrückung der terminalen Ringe A und F im C_2 -symmetrischen Grund- (links) und im C_s -symmetrischen Übergangszustand (rechts) bei der Racemisierung von **8a** und **8b**.

Übergangszustand die Kette zur Seite klappen kann,^[21] so daß die Energie der sterischen Wechselwirkungen stark abnimmt. Die drastische Erniedrigung der Racemisierungbarriere beim Gang von **8d** über **8a** zu **8b** beruht somit auf der in der Enthalpie enthaltenen unterschiedlichen sterischen Energie in den Grund- und Übergangszuständen. Bemerkenswert ist auch die hohe negative Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger bei **8b**. Mit der kürzeren Brücke besteht eine kleinere Wahrscheinlichkeit für den Umlapp-Prozess.

Eingegangen am 4. Februar 1998 [Z11437]

Stichwörter: Cyclophane • Helicale Strukturen • Kinetik • Racemisierung

- [1] R. H. Martin, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 727–738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 649–660.
- [2] W. H. Laarhoven, W. J. C. Prinsen, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63–130.
- [3] K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1–76.
- [4] G. Oremek, U. Seiffert, A. Janecka, *Chem. Ztg.* **1987**, *111*, 69–75.
- [5] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765–4770.
- [6] Eine Ausnahme bilden Zwischenstufen bei der Synthese von [7]Circulen^[7] und helicale Kronenether.^[3, 8]
- [7] K. Yamamoto, H. Sonobe, H. Matsubara, M. Sato, S. Okamoto, K. Kitaura, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 69–70; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 69–70.
- [8] M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 787–788.
- [9] **7a:** Schmp. 211 °C; (E,E)-Konfiguration: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.54$ (m, 8 H, CH_2), 1.75 (m, 4 H, CH_2), 1.88 (m, 4 H, CH_2), 4.09 (t, 4 H,

OCH₂), 7.43, 7.58 (AB, ³J = 16.7 Hz, 4H, Olefin-H), 6.90, 6.95, 7.21, 7.45, 7.60, 7.76, 7.88 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27.2, 29.8, 30.2, 30.2 (CH₂), 68.1 (OCH₂), 125.2, 128.8 (Olefin-CH), 111.7, 120.5, 124.6, 125.4, 127.9, 128.5, 130.2 (Aren-CH), 126.0, 132.5, 134.0, 136.1, 156.9 (Aren-C_q). **7b**: Schmp. 266 °C; (E,E)-Konfiguration: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.61 (m, 4H, CH₂), 1.87 (m, 4H, CH₂), 1.91 (m, 4H, CH₂), 4.03 (t, 4H, OCH₂), 7.33, 7.74 (AB, ³J = 16.6 Hz, 4H, Olefin-H), 6.86, 6.96, 7.22, 7.45, 7.64, 7.75, 8.08 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H). Die ¹³C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **7a**. **7c**: Schmp. 260 °C; reine (E,E)-Konfiguration: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.89 (m, 4H, CH₂), 2.00 (m, 4H, CH₂), 4.04 (t, 4H, OCH₂), 7.14, 8.01 (AB, ³J = 16.5 Hz, 4H, Olefin-H), 6.91, 6.99, 7.24, 7.37, 7.70, 7.74, 8.29 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H). Die ¹³C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **7a**.

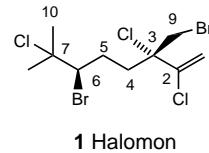
- [10] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Pointdexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769–3775.
- [11] **8a**: Schmp. 252 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.41 (m, 12H, CH₂), 1.67 (m, 2H, CH₂), 1.99 (m, 2H, CH₂), 4.33, 4.50 (2m, je 2H, OCH₂), 6.48 (t, 2H, 2-H), 6.64 (d, 2H, 3-H), 6.90 (d, 2H, 1-H), 7.85 (d, 2H, 6-H), 7.92 (d, 2H, 7-H), 7.97 (d, 2H, 8-H), 8.32 (d, 2H, 5-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.0, 28.9, 29.0, 29.1 (CH₂), 67.0 (OCH₂), 107.2 (C-3), 120.7 (C-1), 121.5 (C-5), 123.8 (C-4a), 123.9 (C-2), 124.5 (C-16c), 124.8 (C-6), 126.4 (C-8), 126.6 (C-7), 127.7 (C-16b), 130.8 (C-16a), 131.9 (C-6a), 132.6 (C-8a), 153.9 (C-4); FD-MS: *m/z* (%) = 498 (100) [M⁺]. **8b**: Schmp. 243 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (m, 4H, CH₂), 1.31 (m, 4H, CH₂), 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.82 (m, 2H, CH₂), 4.23, 4.56 (2m, je 2H, OCH₂), 6.48 (t, 2H, 2-H), 6.70 (m, 4H, 1-H, 3-H), 7.82 (d, 2H, 6-H), 7.90 (d, 2H, 7-H), 7.95 (d, 2H, 8-H), 8.20 (d, 2H, 5-H). Die ¹³C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **8a**. FD-MS: *m/z* (%) = 470 (100) [M⁺].
- [12] **9d**: Schmp. 225 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (t, 12H, CH₃), 1.29–2.16 (m, 96H, CH₂), 3.69, 3.77 (2t, je 8H, OCH₂), 4.96, 5.24 (AA'BB', 8H, Vierring-CH), 6.21, 6.64, 6.82, 7.06, 7.31, 7.80 (s,d,t,t,d,s, je 4H, Aren-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.2–32.0 (CH₂), 68.1, 68.2 (OCH₂), 37.5, 41.5 (Vierring-CH), 103.6, 110.7, 119.5, 126.5, 128.0, 130.1 (Aren-CH), 124.4, 126.4, 130.7, 133.1, 155.7, 157.0 (Aren-C_q); FD-MS: *m/z* (%) = 1630 (33) [M⁺], 815 (100) [M²⁺]. Die schwerer lösliche Verbindung **9e** liefert entsprechende ¹H-NMR- und MS-Daten.
- [13] F. Mikes, G. Boshart, E. Gil-Av, *J. Chromatog.* **1997**, *122*, 205–221, zit. Lit.
- [14] In Naphthalin wurden die Parameter $\Delta G^\ddagger = 154.7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -28.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ und $\Delta H^\ddagger = 141.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($T = 205^\circ\text{C}$) bestimmt.^[15]
- [15] R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3707–3708; R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347–349.
- [16] M. Schwertel, Dissertation, Universität Mainz, **1997**.
- [17] Kristallstrukturanalyse von **8b**: Enraf-Nonius CAD 4 Diffraktometer, Cu $\text{K}\alpha$ -Strahlung: $\lambda = 154 \text{ pm}$, $T = 22^\circ\text{C}$, Scan-Modus $\omega/2\theta$, Meßbereich $1.5 \leq \theta \leq 75.0^\circ$, $0 \leq h \leq 22$, $0 \leq k \leq 15$, $0 \leq l \leq 13$, Reflexe: gemessen 4962, unabhängig 4962 ($R_{\text{sigma}} = 0.0178$), beobachtet 4855 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), Lorentz und Polarisationskorrektur, Programm: SIR-92, Verfeinerung: SHELLXL-93, 348 verfeinerte Parameter $\omega = 1/(\sigma^2 F_0^2 + (0.0860 P)^2 + 0.32 P)$ mit $P = (\text{Max}(F_0^2, 0) + 2F_0^2)/3$, Wasserstoffatome aus Differenzfouriersynthesen lokalisiert und reitend isotrop verfeinert, übrige Atome anisotrop verfeinert; Diskrepanzfaktor $\omega R_2 = 0.1229$ ($R^1 = 0.0423$ für beobachtete Reflexe, 0.0431 für alle Reflexe), Fitgüte $S = 1.032$, Extinktion $g = 0.0050(4)$, größter Peak in diff. Fouriersynthese –0.18, 0.33 e \AA^{-3} , $C_{24}H_{30}O_2$, $M_r = 470.58$, orthorhomatisch, Raumgruppe *Pna2₁*, $a = 18.1447(4)$, $b = 12.3799(3)$, $c = 10.8228(3) \text{ \AA}$, $V = 2431.1(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $F(000) = 1000$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.286 \text{ g cm}^{-3}$, Kristallabmessungen: $0.320 \times 0.512 \times 0.512 \text{ mm}^3$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-408279 angefordert werden.
- [18] C. de Rango, G. Tsoucaris, J. P. Declerq, G. Germain, J. P. Putzeys, *Cryst. Struct. Commun.* **1973**, *2*, 189–192; J. Navaza, G. Tsoucaris, G. Le Bas, A. Navaza, C. de Rango, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 863–870.
- [19] S. Grimme, S. D. Peyerimhoff, *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411–417.
- [20] R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.
- [21] Die Kraftfeldrechnungen (PC-Model 4.0, Serena Software)^[16] dazu sind im Einklang mit Modellbetrachtungen.

Totalsynthese von (\pm)-Halomon über eine Johnson-Claisen-Umlagerung**

Thierry Schlama, Rachid Baati, Véronique Gouverneur, Alain Valleix, John R. Falck und Charles Mioskowski*

Der Antitumorwirkstoff Halomon **1** hat aufgrund seiner einzigartigen Wirkungsweise, die eine unterschiedliche Cytotoxizität gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien ermöglicht, großes Interesse hervorgerufen.^[1] Details über seine Entdeckung und Strukturaufklärung sind bekannt,^[2] doch wurde die weitere Aufklärung seiner atypischen biologischen Aktivität erschwert durch die begrenzte Menge an natürlich vorkommendem, aus den Rotalgen *Portieria hornemannii* isoliertem Halomon und die Schwierigkeit, eine solche polyhalogenierte Verbindung zu synthetisieren. Eine Totalsynthese zur Herstellung einer großen Vielzahl von Analoga erscheint somit erforderlich, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei dieser neuen Klasse von Cytostatika untersuchen zu können. Die offensichtlichste Herausforderung bei der Totalsynthese von **1** ist der Aufbau des chlorierten, tertiären Kohlenstoffzentrums C₃, an das eine α -Chlorvinylgruppe gebunden ist. Eine weitere Schwierigkeit ist die Regiospezifität bei der Einführung der Brom- und Chloratome an C₆ bzw. C₇. Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Halomon. Die Schlüsselschritte sind dabei zwei neue Reaktionen, mit denen die genannten Syntheseprobleme gelöst werden.

Gängige Methoden zur Bildung tertiärer chlorierter Kohlenstoffzentren sind die β -Eliminierung einer polyhalogenierten Verbindung^[3] und die Chlorierung des entsprechenden Allens.^[4] Leider gehen diese beiden Verfahren von Vorstufen aus, die schwer zugänglich sind, und es fehlt ihnen an Selektivität und guten Ausbeuten. Bei unserer Retrosynthese (Schema 1) gingen wir davon aus, daß ein tertiäres chloriertes Kohlenstoffzentrum wie C₃ durch eine [2,3]- oder [3,3]sigmatrope Umlagerung eines dichlorierten Alkens aufgebaut werden kann. Dieses Verfahren ist zugleich eine



[*] Dr. C. Mioskowski, T. Schlama, R. Baati, Dr. V. Gouverneur Laboratoire de Synthèse Bioorganique associé au CNRS Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur 74, route du Rhin, BP-24, F-67401 Illkirch (Frankreich) Fax: (+33) 3-88-67-88-91 E-mail: mioskow@aspirine.u-strasbg.fr

A. Valleix CEA Saclay, Service des Molécules Marquées, Bat. 547 Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire F-91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)

J. R. Falck Department of Biochemistry Southwestern Medical Center, University of Texas 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75235–9038 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von Rhône-Poulenc (Forschungsstipendium für T.S.), den National Institutes of Health (J.R.F., Förder-Nr. NIHGM.31278) sowie von der NATO (C.M., Förder-Nr. CRG.971096). Wir danken Dr. M. Boyd vom National Cancer Institute für die freundliche Überlassung einer Probe von natürlichem Halomon.