

Struktur und Mechanismus in der Cinchonaalkaloidchemie: Ein 50 Jahre altes Fehlkonzept wird widerlegt**

Wilfried M. Braje, Rudolf Wartchow und
H. Martin R. Hoffmann*

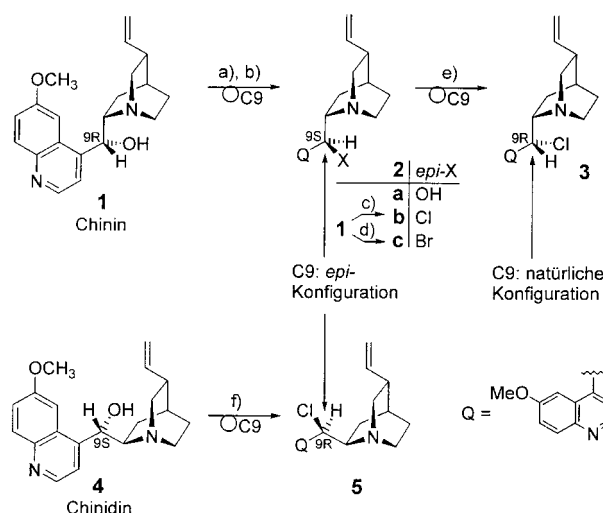
Die Cinchona-Alkaloide sind die kommerziell wichtigste Alkaloidfamilie: Weltweit werden ca. 700 t pro Jahr produziert und sowohl in der pharmazeutischen Industrie als auch in der Getränkeindustrie genutzt. Sie sind außerdem vielseitig einsetzbare chirale Auxiliare für die Trennung von Enantiomeren durch die Bildung diastereomerer Salze und für die asymmetrische Synthese, z. B. bei der asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless et al.^[1] Cinchona-Alkaloide sind seit über 350 Jahren bekannt und sind ebenso lang Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die umfangreiche Literatur beschränkt sich nicht nur auf wissenschaftliche Zeitschriften, sondern schlägt sich auch in zahlreichen Patenten nieder.

Während unserer Arbeit an diesen Alkaloiden^[2] untersuchten wir die Funktionalisierung der Hydroxygruppe durch nucleophile Substitutionen an C9. Zu diesem Zweck wurden einige Fluchtgruppen stereoselektiv an C9 eingeführt. Obwohl diese Reaktionen insgesamt trivial erscheinen mögen, sind sie nach unserer Kenntnis nicht im Detail untersucht worden. Sie werden hier kurz beschrieben, da sie die Basis für die später beschriebenen S_N1-ähnlichen Reaktionen bilden. Die Halogenierung von Chinin **1** mit SOCl₂ oder PBr₃/Br₂ lieferte 9-*epi*-Chlorchinin **2b** bzw. 9-*epi*-Bromchinin **2c** (Schema 1). Die Synthese von 9-Chlorchinin **3** mit natürlicher Konfiguration an C9 war weniger offensichtlich. Das benötigte Edukt 9-*epi*-Chinin **2a** wurde in hoher Ausbeute aus Chinin **1** hergestellt; dazu wurde Chinin **1** in das entsprechende Mesylat überführt und mit verdünnter wässriger Säure unter Rückfluß erhitzt. Die Halogenierung von **2a** mit SOCl₂ lieferte 9-Chlorchinin **3**. Das entsprechende 9-*epi*-Chlorchinidin **5** wurde durch Halogenierung von Chinidin **4** mit PCl₅ hergestellt. Umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen der Chininderivate ergaben Koaleszenz-Effekte für 9-*epi*-Chlorchinin **2b** und 9-Chlorchinin **3**.^[3] Die ¹H-NMR-Signale der Protonen H-2', H-3', H-5', H-8 und H-9 sind sehr breit, und im ¹³C-NMR-Spektrum waren die entsprechenden Signale von nur geringer Intensität. Interessanterweise zeigte 9-*epi*-Chinin **2a** keine und 9-*epi*-Bromchinin **2c** nur sehr geringe Koaleszenz.

[*] Prof. H. M. R. Hoffmann, Dipl.-Chem. W. M. Braje
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1B, D-30167 Hannover
Fax: (+49) 511-762-3011
E-mail: hoffmann@mbbox.oci.uni-hannover.de

Dr. R. Wartchow
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Callinstraße 9, D-30167 Hannover

[**] Wir danken Jens Holzgrefe und Stefanie Röper für experimentelle Beiträge, Olaf Schrage für Diskussionen, Ulrike Eggert und Lars Ole Haustedt für ihre Hilfe und Dr. Hofer für NMR-Analysen. Unsere Arbeit wurde durch die Friedrich-Naumann-Stiftung (Doktorandenstipendium für W.M.B.), die Chininfabrik Buchler GmbH (Überlassung der Cinchonaalkaloide) und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



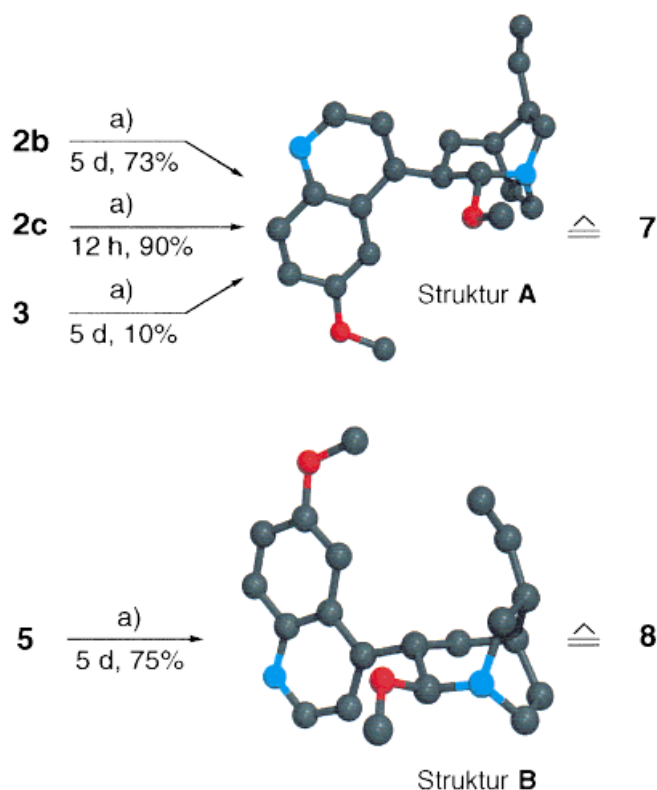
Schema 1. a) MsCl, NEt₃, THF, Rückfluß, 4 h, 82 %; b) TsOH, H₂O, Rückfluß, 30 min, 86 %; c) SOCl₂, H₂O, Rückfluß, 12 h, 80 %; d) PBr₃, Br₂, CHCl₃, 45 °C, 2 h, 32 %; e) PCl₅, CHCl₃, Rückfluß, 2 h, 38 %; f) PCl₅, CHCl₃, Rückfluß, 2 h, 43 %. Ms = Methansulfonyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Um die spektroskopischen Befunde zu untermauern, wurde die Struktur und Konformation von **2c** durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Die Konformationsanalyse in Lösung (CDCl₃, Nachweis von NOEs) wies auf eine sehr hohe Population der *syn*,*offen*-Konformation hin. Diese für 9-*epi*-Derivate^[4] typische Konformation wurde auch im Kristall gefunden (siehe Struktur C).^[5]

Nachdem wir die an C9 stereoselektiv halogenierten Alkaloide erhalten hatten, untersuchten wir deren Reaktionen unter S_N1-Bedingungen.^[6] Die Reaktion der Halogenide **2b** und **2c** mit Silberbenzoat in MeOH lieferte in einer „Spot-to-spot“-Reaktion das unpolare Produkt **7** (Schmp. 90 °C) in guter bis hervorragender Ausbeute (73–90 %). Im Unterschied dazu lief die Reaktion des natürlich konfigurierten Halogenids **3** nach 5 Tagen mit nur 10 % Ausbeute ab (Schema 2).

Die entsprechende Reaktion der pseudoenantiomeren Chinidine verlief ähnlich. 9-*epi*-Chlorchinidin **5** und PhCO₂Ag lieferten erneut nur das ebenfalls unpolare Produkt **8**. Detaillierte NMR-spektroskopische Untersuchungen sprachen für die Bildung einer 1-Azabicyclo[3.2.2]nonan-Einheit, doch die Position und die Konfiguration des Chinolinrestes und der Methoxygruppe waren unvereinbar mit allen bislang vorgeschlagenen Konstitutionsisomeren. Im Gegensatz zu allen anderen von uns untersuchten Cinchona-Alkaloidderivaten können die Heterobasen leicht kristallisiert werden. Um die spektroskopischen Befunde zu untermauern, wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Die Strukturen der umgelagerten Produkte aus Chinin und Chinidin sind in Schema 2 gezeigt (**A** bzw. **B**).

Die Struktur der Heterobasen wurde von Rabe,^[6] einem der Pioniere der Cinchona-Alkaloidchemie,^[7] als **9** formuliert. Der Mechanismus der Umlagerung und die Struktur von **9** wurden außerdem ausführlich von Woodward^[8] diskutiert, der die als Meilenstein geltende erste Totalsynthese von Chinin beschrieb.^[9] Die Hetero-Cinchona-Umlagerung ist weiterhin von Warnhoff und anderen Autoren interpretiert worden.^[10a,b]

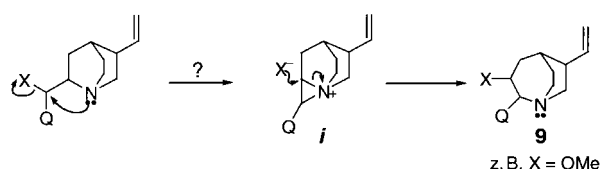


Schema 2. a) Silberbenzoat, MeOH, Rückfluß. Die Strukturen wurden durch Röntgenstrukturanalysen ermittelt.

Die von uns gefundenen Strukturen **A** und **B** (Schema 2) stimmen nicht mit den Literaturangaben überein (Schema 3).^[6, 8, 10, 11]

Im Hinblick auf die bekannte Chemie von β -Aminoalkoholen erscheint die literaturbekannte Struktur **9** durchaus plausibel. Beispiele für eine Beteiligung von Aziridiniumionen in aktivierten β -Aminoalkoholen sind sehr zahlreich, und ständig werden weitere veröffentlicht.^[12]

Ist ein Aziridiniumion wie **i** (Schema 3) bei der Hetero-Cinchona-Umlagerung beteiligt? Zum einen wäre das Kation **i** sehr gespannt. Andererseits erhielten wir keinen Hinweis auf eine Selbstquaternisierung bei der Herstellung der Fluchtgruppen an C9 bei den aktivierten Cinchona-Alkaloiden **2b**, **2c**, **3** und **5**. Wir nehmen an, daß die Hetero-Cinchona-Umlagerung stereoelektronisch bevorzugt ist und eine nucleophile Verschiebung von C7 nach C9 unter Bildung eines gespannten, nichtplanaren Brückenkopf-Iminiumions^[13] beinhaltet. Die C7-C8- und die C9-X-Bindung sind antiperiplanar, ebenso wie die C7-C8-Bindung und das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom (siehe auch Pfeile in Schema 5).

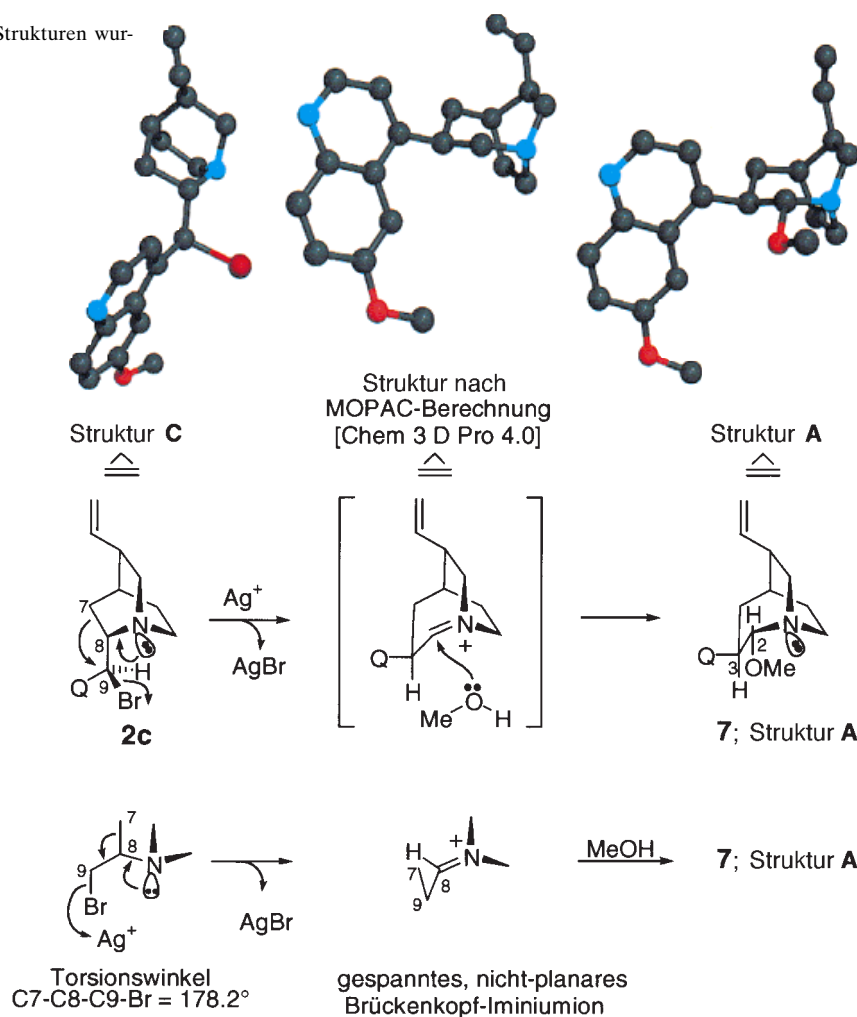


Schema 3. Bisher angenommene Beteiligung eines Aziridiniumions **i** bei der Hetero-Cinchona-Umlagerung.

Dies ist aus der Struktur von **2c** im Kristall (Struktur **C**) deutlich erkennbar. Bei beiden Heterobasen, **7** und **8**, nehmen die Methoxygruppe und die sterisch anspruchsvolle 4'-Chinolin-Einheit eine quasiäquatoriale Stellung ein. Die entsprechenden Wasserstoffatome H2 und H3 sind quasi-*trans*-diaxial (Torsionswinkel für **7** H2-C2-C3-H3 = 168.5°; Schema 4).

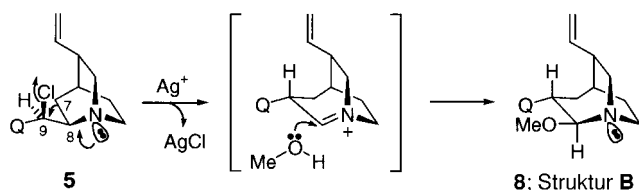
Die wohlbekannte verringerte Basizität der Hetero-Cinchona-Alkaloide ist besser verständlich durch die Anwesenheit der α -Methoxyamin-Einheit wie in den Strukturen **A** und **B** (siehe Schema 2).

Warum lagern sich die 9-*epi*-Derivate **2b** und **2c** so viel leichter um als das diastereomere **3** mit der natürlichen Konfiguration an C9 (Schema 2)? Die erforderliche Konformation mit antiperiplanarer Anordnung von C7-C8 und



Schema 4. Mechanismus der Chinin-Heterochinin-Umlagerung.

C9-X (Schema 5) ist in der natürlichen Reihe nur schwer zu erreichen.^[4b] Die Umlagerung verläuft nur in schlechter Ausbeute. Nach 5 Tagen Reaktionszeit wurde **7** nur in 10% Ausbeute gebildet. Das nicht umgesetzte **3** wurde in fast



Schema 5. Mechanismus der Chinidin-Heterochinidin-Umlagerung.

quantitativer Ausbeute wiedergewonnen. Das Curtin-Hammett-Prinzip ist hier nicht anwendbar.^[14] Dagegen verläuft in der 9-*epi*-Reihe der C9-X-Bindungsbruch wahrscheinlich konzertiert mit einer C7-C8-Wanderung, obwohl die σ -Bindungswanderung wahrscheinlich hinter der C-X-Heterolyse zurückbleiben wird.

Mehr als ein halbes Jahrhundert ist vergangen, seit die Hetero-Cinchona-Basen zum ersten Mal isoliert wurden. Wir haben die Struktur der Hetero-Cinchona-Basen **7** und **8** vollständig aufgeklärt und vermeintlich etablierte Ergebnisse revidiert. Da die Konstitution und Konformation der Hetero-Cinchona-Basen jetzt geklärt und korrigiert wurden, müssen frühere mechanistische Betrachtungen^[6, 8, 10a,b] zur Hetero-Cinchona-Umlagerung ebenfalls aufgegeben werden.

Experimentelles

Die Numerierung der Alkaloide folgt der üblichen Nomenklatur nach Rabe.^[15] Die Hetero-Cinchona-Basen sind gemäß IUPAC-Autonom nummeriert. Chinin und Chinidin (Reinheit > 99%) wurden von der Chininfabrik Buchler GmbH, Braunschweig, erhalten.

Kristallstrukturanalyse von **2c**:^[16] $C_{20}H_{23}BrN_2O$, $M_r = 387.32$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $a = 8.507(1)$, $b = 9.056(1)$, $c = 23.646(2)$ Å, $V = 1821.7(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.412$ g cm⁻³, $F(000) = 800$, Kristallabmessungen $0.48 \times 1.7 \times 0.41$ mm, $T = 300$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 22.7$ cm⁻¹. Datensammlung: Stoe-IPDS-Diffraktometer, graphitmonochromatisierte $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å), 2θ -Bereich = 4.8 – 48.1° , Datensatz h,k,l $-9:9$; $-10:10$; $-26:26$, 9746 gemessene Reflexe, 2811 unabhängige Reflexe, 2202 beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.055$. Strukturlösung mit SHELXS-86 und Strukturverfeinerung mit SHELXL-93, Wasserstoffatome in geometrisch berechneten Positionen, max./min. Resterlektronendichte $0.30/-0.24$ e Å⁻³, $R(F^1) = 0.0304$ basierend auf 2202 Reflexen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, $wR2 = 0.0416$, $wR2$ basierend auf F^2 mit 2811 Reflexen, Flack-Parameter $-0.01(1)$.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von **7** und **8**: **2b** (200 mg, 0.58 mmol) wurde in MeOH (5 mL) gelöst. Frisch hergestelltes Silberbenzoat (150 mg, 0.65 mmol) wurde zugefügt und die Mischung 5 d unter Rückfluß erhitzt. NaHCO_3 -Lösung wurde zugegeben und die wäßrige Phase mit CHCl_3 extrahiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH 10:1) erhielt man **7** als farblosen Feststoff (144 mg, 73%). **8** wurde ausgehend von **5** analog hergestellt.

7: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.72$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H; H-2'), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H; H-8'), 7.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H; H-5'), 7.36 (dd, $J = 2.6$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H; H-7'), 7.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H; H-3'), 5.89 (ddd, $J = 6.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 17.2$ Hz, 1H; H-10), 5.11 (ddd, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H; H-11_{trans}), 5.07 (ddd, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 1H; H-11_{trans}), 4.19–4.13 (m, 1H; H-2), 3.95 (s, 3H; H-11'), 3.74–3.64 (m, 1H; H-3), 3.54 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 14.7$ Hz, 1H; H-7_{exo}), 3.40–3.31 (m, 1H; H-8_{endo}), 3.12 (s, 3H; H-12), 2.91 (ddd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H; H-7_{endo}), 2.78 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 15.1$ Hz, 1H; H-8_{exo}),

2.52–2.44 (m, 1H; H-6), 2.09 (br. s, 1H; H-5), 2.03–1.93 (m, 1H; H-9_{endo}), 1.88–1.72 (m, 3H; H-4_{endo}, H-4_{exo}, H-9_{exo}); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.51$ (C, C-6'), 148.60 (C, C-4'), 147.71 (CH, C-2'), 144.68 (C, C-10'), 141.10 (CH, C-10), 131.65 (CH, C-8'), 128.50 (C, C-9'), 120.83 (CH, C-7'), 118.00 (CH, C-3'), 114.75 (CH₂, C-11), 102.13 (CH, C-5'), 101.34 (CH, C-2), 55.40 (CH₃, C-11'), 54.74 (CH₃, C-12), 52.27 (CH₂, C-7), 43.64 (CH, C-6), 41.60 (CH, C-3), 37.96 (CH₂, C-8), 32.54 (CH, C-5), 31.11 (CH₂, C-4), 27.96 (CH₂, C-9); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 2935$ (s), 2870 (m), 1621 (m), 1589 (w), 1510 (s), 1473 (m), 1432 (m), 1255 (m), 1230 (m), 1176 (w), 1075 (s), 1034 (m); MS (130 °C): m/z (%): 339 (6.6) [$M^+ + 1$], 338 (31.2) [M^+], 323 (100.0), 307 (7.4), 296 (1.5), 264 (1.3), 250 (1.1), 210 (1.8), 196 (2.1), 186 (3.8), 168 (4.5), 137 (10.2); HR-MS: ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 338.1994, gef.: 338.1994. Kristallstrukturanalyse:^[16] $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_r = 338.45$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (Nr. 19), $a = 8.398(1)$, $b = 9.038(1)$, $c = 24.936(2)$ Å, $V = 1892.7(3)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.188$ g cm⁻³, $F(000) = 728$, Kristallabmessungen $0.74 \times 0.41 \times 0.37$ mm, $T = 300$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.8$ cm⁻¹. Datensammlung wie bei **2c**, 2θ -Bereich = 4.7 – 48.0° , Datensatz h,k,l $-9:9$; $-10:8$; $-28:28$, 9067 gemessene Reflexe, 2912 unabhängige Reflexe, 1743 beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.041$. Strukturlösung und -verfeinerung wie bei **2c**, max./min. Resterlektronendichte $0.17/-0.13$ e Å⁻³, $R(F^1) = 0.0340$ basierend auf 1743 Reflexen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, $wR2 = 0.0638$, $wR2$ basierend auf F^2 mit 2912 Reflexen, Flack-Parameter $-0.07(148)$.

8: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.71$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H; H-2'), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H; H-8'), 7.34 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H; H-7'), 7.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H; H-5'), 7.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H; H-3'), 6.12 (ddd, $J = 5.4$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 16.1$ Hz, 1H; H-10), 5.28 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H; H-11_{trans}), 5.22 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H; H-11_{trans}), 4.25 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H; H-2), 3.94 (s, 3H; H-11'), 3.73–3.64 (m, 1H; H-3), 3.35 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 14.7$ Hz, 1H; H-7_{endo}), 3.23–3.05 (m, 6H; H-12, H-8_{endo}, H-8_{exo}, H-7_{exo}), 2.56–2.48 (m, 1H; H-6), 2.32–2.25 (m, 1H; H-4_{exo}), 2.09–2.05 (m, 1H; H-5), 1.95–1.86 (m, 1H; H-9_{exo}), 1.80–1.71 (m, 1H; H-9_{endo}), 1.43–1.34 (m, 1H; H-4_{endo}); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.67$ (C, C-6'), 149.11 (C, C-4'), 147.68 (CH, C-2'), 144.69 (C, C-10'), 141.20 (CH, C-10), 131.55 (CH, C-8'), 128.65 (C, C-9'), 121.62 (CH, C-7'), 117.69 (CH, C-3'), 114.15 (CH₂, C-11), 101.35 (CH, C-5'), 98.86 (CH, C-2), 55.44 (CH₃, C-11'), 54.38 (CH₃, C-12), 46.48 (CH₂, C-8), 45.04 (CH₂, C-7), 40.74 (CH, C-3), 39.66 (CH, C-6), 37.48 (CH₂, C-4), 33.01 (CH₂, C-9), 32.57 (CH, C-5); IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 2934$ (s), 2875 (w), 1621 (m), 1510 (m), 1473 (m), 1433 (w), 1237 (m), 1074 (s), 1034 (w), 843 (m); MS (60 °C): m/z (%): 339 (9.6) [$M^+ + 1$], 338 (36.7) [M^+], 323 (100.0), 307 (11.1), 264 (3.9), 224 (3.8), 214 (3.8), 196 (5.4), 186 (9.3), 169 (9.0), 153 (10.6), 138 (17.8), 122 (60.6), 105 (69.8), 84 (70.7) 77 (45.2); HR-MS: ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 338.1994, gef.: 338.1993. Kristallstrukturanalyse:^[16] $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_r = 338.45$, monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (Nr. 4), $a = 7.877(1)$, $b = 7.246(1)$, $c = 16.359(2)$ Å, $\beta = 101.59(2)^\circ$, $V = 914.7(2)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.229$ g cm⁻³, $F(000) = 364$, Kristallabmessungen $0.41 \times 0.74 \times 0.48$ mm, $T = 300$ K, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.8$ cm⁻¹. Datensammlung wie bei **2c**, 2θ Bereich = 5.2 – 47.9° , Datensatz h,k,l $-8:8$; $-8:8$; $-18:17$, 3158 gemessene Reflexe, 2409 unabhängige Reflexe, 1678 beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, $R_{\text{int}} = 0.029$. Strukturlösung und -verfeinerung wie bei **2c**, max./min. Resterlektronendichte $0.11/-0.09$ e Å⁻³, $R(F^1) = 0.0307$ basierend auf 1678 Reflexen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, $wR2 = 0.0591$, $wR2$ basierend auf F^2 mit 2409 Reflexen, Flack-Parameter $0.3(15)$.

Eingegangen am 5. März 1999 [Z13110]

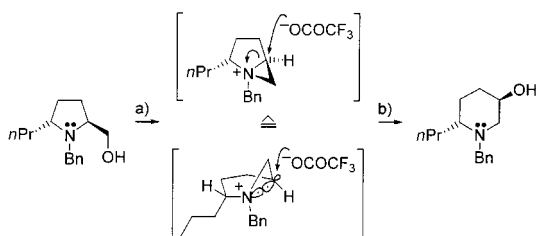
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2540–2543

Stichwörter: Alkaloide • Stereoelektronische Effekte • Stickstoffheterocyclen • Strukturaufklärung • Umlagerungen

[1] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

[2] W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3495; b) P. Langer, J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 801; c) H. M. R. Hoffmann, O. Schrage, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1051; d) O. Schrage, W. Braje, H. M. R. Hoffmann, R. Warchow, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3715; e) C. von Riesen, P. G. Jones, H. M. R. Hoffmann,

- Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 673; f) C. von Riesen, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 680; g) H. M. R. Hoffmann, T. Plessner, C. von Riesen, *Synlett* **1996**, 690.
- [3] 9-Chlorochinin **3** ist das einzige Beispiel, das im NMR-Spektrum Koaleszenz zeigt: G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121.
- [4] a) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069; b) G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6121.
- [5] Da die Konformationen hauptsächlich durch intramolekulare und nicht intermolekulare Wechselwirkungen bestimmt werden, gibt es eine sehr gute Korrelation zwischen der jeweils stabilsten Konformation in Lösung und im Kristall: F. I. Carroll, P. Abraham, K. Gaetano, S. W. Mascarella, R. A. Wohl, J. Lind, K. Petzoldt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3017.
- [6] P. Rabe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 561, 132.
- [7] a) P. Rabe, A. Hochstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 514, 61; b) P. Rabe, *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 225.
- [8] R. B. Turner, R. B. Woodward in *The Chemistry of Cinchona Alkaloids*, Vol. III (Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1953**, S. 1–63; insbesondere S. 17, 18, Strukturen **75**, **76**.
- [9] a) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849; b) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
- [10] a) E. W. Warnhoff, *Molecular Rearrangements*, Vol. 2, (Hrsg.: P. de Mayo), Wiley, New York, **1964**, S. 877–879; b) W. Solomon, *Chemistry of the Alkaloids* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Van Nostrand Reinhold, New York, **1970**, S. 327–330; siehe auch: c) V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 2646; d) G. R. Pettit, S. K. Gupta, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1208; S. 1209, Fußnote, Struktur I; e) F. Eiden, *Pharm. Unserer Zeit* **1998**, 257, insbesondere Abbildung 28 auf S. 269.
- [11] Die Struktur **9** läßt sich in elektronischen Datenbanken finden: Beilstein Commander 4.0, Suche im März **1999**.
- [12] Cossy und ihre Mitarbeiter haben über eine Ringerweiterung eines L-Prolinderivats bei der Synthese von (–)-Pseudoconhydrin berichtet (Schema 6); a) (CF₃CO)₂O, dann Et₃N; b) NaOH: J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Synlett* **1997**, 905; weitere neuere Beispiele: J. Wilken, M. Kossenjans, W. Saak, D. Haase, S. Pohl, J. Martens, *Liebigs Ann.* **1997**, 573, zit. Lit.



Schema 6. Oben: Inside-flap-Angriff, unten: S_N2-artiger Angriff.

- [13] Bicyclen mit gespannten Imin-Brückenkopfdoppelbindungen ((E)- und (Z)-Isomere) wurden in einer Matrix bei niedriger Temperatur und unter Lichtausschluss nachgewiesen: a) R. S. Sheridan, G. A. Ganzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6158; b) J. G. Radziszewski, J. W. Downing, C. Wentrup, P. Kaszynski, M. Jawdoski, P. Kovacic, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2799.
- [14] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.
- [15] P. Rabe, *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 62.
- [16] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-115800 (**7**), -115801 (**8**) und -115802 (**2c**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Kontrollierte Anordnung und Orientierung supramolekularer Metallgitter auf Festkörperoberflächen**

Alexander Semenov, Joachim P. Spatz, Martin Möller,* Jean-Marie Lehn,* Bernd Sell, Dieter Schubert,* Christian H. Weidl und Ulrich S. Schubert*

Eines der Hauptziele der supramolekularen Chemie sowie der Polymer- und Materialwissenschaften ist die Anordnung funktioneller Einheiten mit Abmessungen im Nanometerbereich zu definierten Architekturen auf Oberflächen. Solche Systeme lassen sich möglicherweise in der Nanotechnologie als molekulare Speicher sowie als funktionelle Oberflächen verwenden.^[1] Dies erfordert allerdings eine sehr genaue Steuerung der Dimensionen der Strukturen im Bereich zwischen molekularer Größenordnung und einigen Mikrometern. Ein erfolgversprechender Ansatz zur Konstruktion solcher Objekte im Nanometerbereich stammt aus der supramolekularen Chemie.^[1] In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß sich in molekularen Bausteinen gespeicherte Information mit Hilfe nichtkovalenter Wechselwirkungen auslesen läßt und man so z. B. unter Verwendung von Wasserstoffbrückenbindungen^[2] oder Metall-Ligand-Wechselwirkungen^[3] zu wohlgeordneten Architekturen gelangen kann. Kürzlich wurde eine neue Klasse von Koordinationsverbindungen mit einer zweidimensionalen [2 × 2]-Gitterarchitektur beschrieben, die auf Übergangsmetallionen mit oktaedrischer Koordinationsgeometrie basieren (Abbildung 1 a).^[4, 5] Diese Komplexe weisen interessante elektronische, magnetische und strukturelle Eigenschaften auf, z. B. elektronische Wechselwirkungen zwischen den Metallzentren und eine antiferromagnetische Kopplung bei tiefen Temperaturen^[5, 6] (Abbildung 1 b). Sie bilden sich bei der spontanen Selbstorganisation von 4,6-Bis(2',2''-bipyridyl-6-yl)pyrimidin-

[*] Prof. Dr. M. Möller, Dr. A. Semenov, Dr. J. P. Spatz
Organische Chemie III/Makromolekulare Chemie der Universität
D-89081 Ulm
Fax: (+49) 731-502-2883
E-mail: martin.moeller@chemie.uni-ulm.de

Prof. Dr. J.-M. Lehn
Laboratoire de Chimie Supramoléculaire, ISIS
Université Louis Pasteur
4 Rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (Frankreich)
Fax: (+33) 388411020
E-mail: lehn@chimie.u-strasbg.fr

Prof. Dr. D. Schubert, B. Sell
Institut für Biophysik der Universität
Theodor-Stern-Kai 7, Haus 74, D-60590 Frankfurt am Main
Fax: (+49) 69-6301-5838
E-mail: schubert@biophysik.uni-frankfurt.de

Dr. U. S. Schubert, C. H. Weidl
Lehrstuhl für Makromolekulare Stoffe der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Fax: (+49) 89-289-13562
E-mail: ulrich.schubert@ch.tum.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), vom Bayerischen Staatsministerium für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst sowie von der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. gefördert.