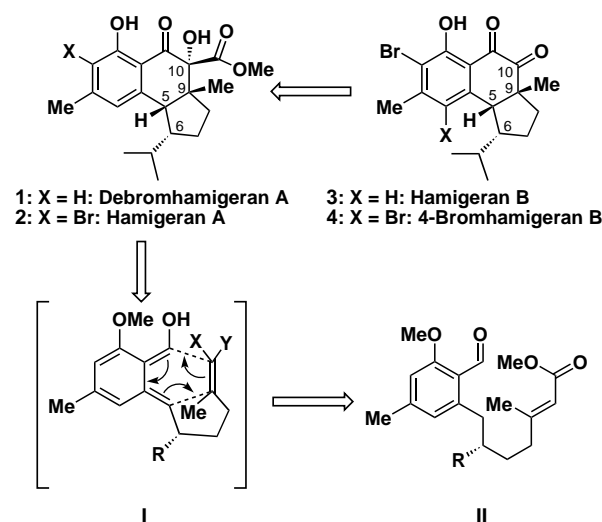


Totalsynthese der Hamigerane – Teil 2: Anwendung der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Abfangen photochemisch erzeugter Hydroxy-*o*-chinodimethane sowie Strategie und Abschluss der Synthese**

K. C. Nicolaou,* David Gray und Jinsung Tae

In der vorangegangenen Zuschrift^[1] beschrieben wir ausführlich die Entwicklung eines nützlichen und praktischen Verfahrens zum Aufbau benzenellierter carbocyclischer Gerüste, das auf die Synthese der Hamigerane **1–4**^[2] (Schema 1)



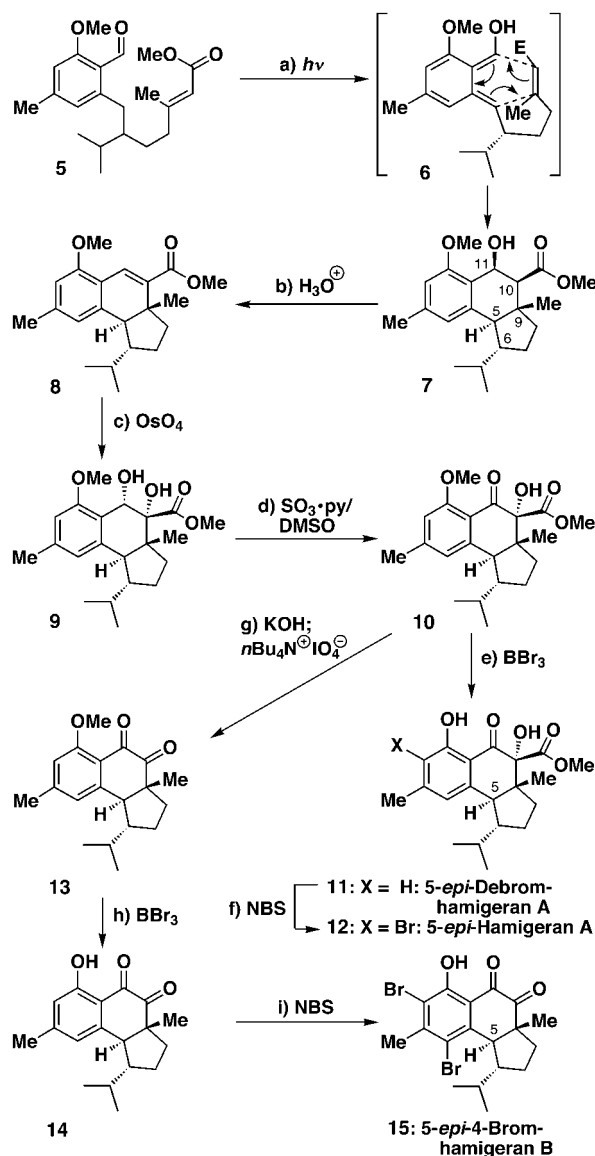
Schema 1. Strukturen der Hamigerane **1–4** und Retrosynthese über Photoenolisierung und intramolekulare Abfangen der reaktiven Hydroxy-*o*-chinodimethan-Spezies **I**.

abzielte. Diese Synthesemethode basiert auf der photochemischen Bildung und dem Abfangen von Hydroxy-*o*-chinodimethanen des Typs **I** und war der Mittelpunkt unserer Strategie für die Synthese dieser biologisch aktiven Verbindungen, wie in der Retrosynthese in Schema 1 gezeigt ist. Im selben Beitrag^[1] berichteten wir ferner über den Aufbau zweier geeignet funktionalisierter Benzaldehyde des Typs **II**, die als mögliche Vorstufen für die Totalsynthese der Hamigerane benötigt wurden. Hier beschreiben wir die Ausführung dieser Strategie sowie den Abschluss der Totalsynthese der Hamigerane **1–4** und mehrerer Epimere.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, D. Gray, Dr. J. Tae
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die National Institutes of Health (USA) und The Skaggs Institute for Chemical Biology sowie durch die Firmen Abbott, Amgen, ArrayBiopharma, Boehringer-Ingelheim, Glaxo, Hoffmann-La Roche, DuPont, Merck, Pfizer und Schering Plough.

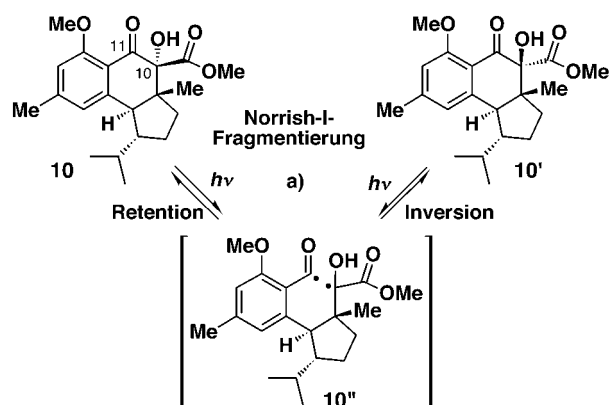
Als schwieriges Problem beim Aufbau der Hamigeranstruktur erschien uns die Einführung der vier benachbarten Stereozentren an C5, C6, C9 und C10 in der richtigen relativen Konfiguration. Als direktester Ansatz zur Lösung dieses Problems lag von Anfang an nahe, vom Benzaldehyd-derivat **5** auszugehen (Schema 2). Wie bereits aufgrund von Molekülmodellstudien zu erwarten war, wurde aus **5** bei Bestrahlung in entgaster Benzollösung (450-W-Hanovia-Lampe, Pyrexfilter) erfreulicherweise der Tricyclus **7** in 91 % Ausbeute erhalten, vermutlich über die intermediäre kurzlebige Spezies **6** ($E = \text{COOMe}$). Die relative Konfiguration der



Schema 2. Synthese der 5-*epi*-Hamigeran-Reihe (**11**, **12** und **15**). Reagenzien und Bedingungen: a) Benzol, $h\nu$ (450-W-Hanovia-Lampe, Pyrexfilter), 25 °C, 20 min, 91 %; b) 1-proz. HCl in MeOH, 60 °C, 30 min, 90 %; c) OsO₄ (0.08 Äquiv.), NMO (2.0 Äquiv.), py (2.0 Äquiv.), THF/*t*BuOH/H₂O (10:10:1), 25 °C, 12 h, 93 % (ca. 12:1-Mischung zweier Isomere); d) SO₃·py (3.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), DMSO/CH₂Cl₂ (1:1), 0 °C, 2 h, 88 %; e) BBr₃ (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 3 h, 95 %; f) NBS (1.05 Äquiv.), *i*Pr₂NH (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 95 %; g) KOH, MeOH, 70 °C, 2 h; dann *n*Bu₄NIO₄ (2.0 Äquiv.), Dioxan, 100 °C, 1 h, 65 %; h) BBr₃ (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 3 h, 95 %; i) NBS (2.5 Äquiv.), DMF, 0 °C, 3 h, 95 %. NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, py = Pyridin, NBS = *N*-Bromsuccinimid.

Substituenten an der Peripherie des neu aufgebauten Gerüsts wird offensichtlich vollständig durch das einzige Stereozentrum (C6) der Ausgangsverbindung **5** kontrolliert. Alle Stereozentren in **7** wurden mit einheitlicher Konfiguration gebildet außer demjenigen an C10, wobei das Vorliegen einer Isomerenmischung (Verhältnis ca. 3:1) – eine Konsequenz des als *E:Z*-Mischung (ca. 3:1) vorliegenden Edukts **5** – ohne weitere Folgen war. Die *trans*-Beziehung zwischen der Isopropylgruppe an C6 und der Methylgruppe an C9 in **7** war essentiell im Hinblick auf das Synthesziel, da diese beiden Zentren somit prinzipiell festgelegt waren. Dagegen sollte sich die falsche Konfiguration an C5 grundsätzlich durch Epimerisierung korrigieren lassen. Wie anhand des nächsten Syntheseschrittes zu sehen (**7** → **8**, HCl/MeOH, 90 % Ausbeute), war die Konfiguration an C10 und C11 auf dieser Stufe irrelevant, da die Stereozentren, zumindest vorübergehend, entfernt wurden. Die beiden C10-Epimere, die in der Cyclisierungsreaktion erhalten wurden, wurden durch diesen Eliminierungsschritt ineinander überführt. Die Dihydroxylierung des ungesättigten Esters **8** mit NMO/OsO₄ in Gegenwart von Pyridin führte zur Bildung der α -Dihydroxyverbindung **9**, die mit geringen Mengen ihres Isomers, resultierend aus der Dihydroxylierung von der β -Seite (Verhältnis ca. 12:1, 93 % Gesamtausbeute), verunreinigt war.

Die benzyliche Hydroxygruppe in **9** wurde danach mit SO₃·py/DMSO in 88 % Ausbeute oxidiert, wodurch der Hydroxyketoester **10** entstand. Die Demethylierung von **10** durch Umsetzung mit BBr₃ bei –78 °C verlief glatt und ergab 5-*epi*-Debromhamigeran A **11** in 95 % Ausbeute. Alle Versuche zur Epimerisierung von **11** oder seiner Vorstufen **7**–**10** unter verschiedensten Bedingungen scheiterten jedoch. Besonders erwähnenswert ist der Effekt einer UV-Bestrahlung des Hydroxyketoesters **10**. So wurde **10** bei Bestrahlung mit einer Hanovia-UV-Lampe in Benzollösung in eine Gleichgewichtsmischung der C10-Epimere (**10**:**10'**: ca. 1:3, Schema 3) überführt. Mechanistisch verläuft diese Äquilibrierung



Schema 3. Photochemisch induzierte Epimerisierung des Hydroxyketoesters **10** an C10 über eine Norrish-I-Fragmentierung/Rekombination. a) 450-W-Hanovia-Lampe, Pyrexfilter, Benzol, Raumtemperatur, 20 min, 93 %, Gleichgewichtsmischung der C10-Epimere (Verhältnis **10**:**10'** ca. 1:3).

wahrscheinlich über eine Homolyse vom Norrish-Typ I^[3, 4] der C10-C11-Bindung zur diradikalischen Spezies **10''**, die entweder **10** durch Rekombination unter Retention der Kon-

figuration oder das Epimer **10'** durch Rekombination nach Inversion der Konfiguration liefert.

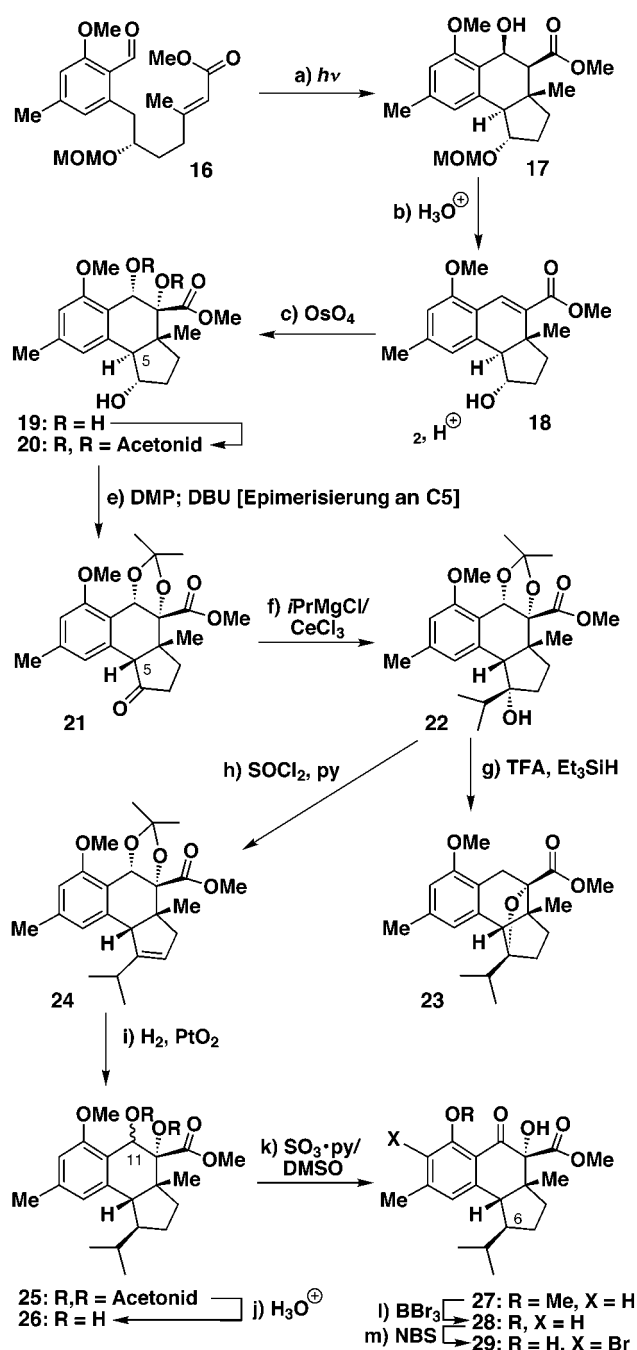
Da ausreichende Mengen der Vorstufe **10** vorhanden und später chemisch-biologische Studien beabsichtigt waren, entschieden wir uns, Syntheseverfahren für weitere Hamigeran-Analoga zu entwickeln, und zwar C5-Epimere. So ließ sich eine selektive Monobromierung^[5] *ortho* zur phenolischen Hydroxygruppe in **11** (Schema 2) problemlos durch Umsetzung mit NBS und katalytischen Mengen *i*Pr₂NH in CH₂Cl₂ bei 0 °C erreichen, und man gelangte zu 5-*epi*-Hamigeran A **12** in 95 % Ausbeute. Ferner stellte sich heraus, dass durch basische Hydrolyse des Esters **10** (KOH/MeOH) und anschließende oxidative 1,2-Spaltung durch *n*Bu₄NIO₄ in Dioxan^[6] die Hamigeran-B-Reihe leicht zugänglich wurde. So wurde das Diketon **13** ausgehend von **10** in 65 % Gesamtausbeute und durch nachfolgende Demethylierung (BBr₃, –78 °C, 95 % Ausbeute) das phenolische Diketon **14** erhalten. Aromatische Bromierung von **14** (NBS, DMF) führte zum 5-*epi*-4-Bromhamigeran B **15** in 95 % Ausbeute (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen **15** und **34**.

15: farbloses, dickflüssiges Öl; *R*_f = 0.5 (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 4:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2959, 1734, 1633, 1455, 1376, 1194 cm^{–1}; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 13.1 (s, 1 H), 3.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.95–1.85 (m, 2 H), 1.67–1.60 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 196.9, 185.5, 160.8, 150.8, 141.2, 119.0, 114.3, 114.0, 57.9, 52.6, 41.1, 31.7, 29.8, 27.2, 22.1, 21.1, 19.2, 14.5; HR-MS (MALDI): ber. für C₁₈H₂₀Br₂O₃ [*M*+Na⁺]: 464.9671, gef.: 464.9659

34: farbloser Feststoff; *R*_f = 0.5 (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 1:1); [α]_D²⁵ = +38.8 (*c* = 0.100, CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3437, 2857, 1738, 1692, 1604, 1460, 1222, 1083, 1026 cm^{–1}; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 6.72 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.70 (dd, *J* = 14.8, 8.9 Hz, 1 H), 1.58–1.41 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37–1.22 (m, 2 H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.1, 169.9, 158.6, 146.1, 145.7, 122.4, 117.3, 109.7, 84.1, 55.9, 53.1, 52.4, 51.3, 46.7, 34.3, 26.9, 26.8, 24.6, 23.5, 22.6, 21.7; HR-MS (MALDI): ber. für C₂₁H₂₈O₅ [*M*+Na⁺]: 383.1829, gef.: 383.1817

Bei unserem nächsten Ansatz zur Totalsynthese der Hamigerane gingen wir vom oxygenierten Benzaldehyd **16** aus (Schema 4), der eine Sauerstofffunktionalität an C6 enthält, und hofften, dass dieser zusätzliche Substituent die Aktivierung für die notwendige Epimerisierung an C5 gewährleisten würde. Da dieser Aldehyd enantioselektiv synthetisiert worden war, wie in der vorhergehenden Zuschrift beschrieben,^[1] sollte außerdem durch diese neue Strategie ein enantioselektiver Zugang zu den Zielverbindungen möglich sein. Die Bestrahlung von **16** (*E:Z*-Verhältnis von 3:1 für Folgeschritte ohne Konsequenz) unter den bereits für **5** beschriebenen Standardbedingungen führte zum tricyclischen Hydroxyester **17** als Mischung der C10-Epimere (ca. 3:1, ohne Konsequenz, gezeigt ist das Hauptprodukt) in 92 % Ausbeute. Beim Erhitzen von **17** in HCl/MeOM bei 60 °C trat sowohl eine Dehydratisierung als auch die Abspaltung der MOM-



Schema 4. Synthese der 6-*epi*-Hamigeran-Reihe (**28** und **29**). Reagentien und Bedingungen: a) Benzol, $h\nu$ (450-W-Hanovia-Lampe, Pyrexfilter), 25 °C, 20 min, 92%; b) 1-proz. HCl in MeOH, 60 °C, 30 min, 91%; c) OsO₄ (0.08 Äquiv.), NMO (2.0 Äquiv.), py (2.0 Äquiv.), THF/*t*BuOH/H₂O (10:10:1), 25 °C, 12 h, 91% (ca. 12:1-Mischung der Isomere); d) 2-Methoxypropen, PPTS (0.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 93%; e) DMP (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; dann DBU (0.3 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min, 92%; f) *i*PrMgCl (2.0 Äquiv.), CeCl₃ (2.0 Äquiv.), –78 → 0 °C, 1 h, 95%; g) TFA (20 Äquiv.), Et₃SiH (50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 1 h, 65%; h) SOCl₂ (8.0 Äquiv.), py, CH₂Cl₂, –60 °C, 15 min, 94% (10:2:1-Mischung dreier Isomere); i) PtO₂ (0.2 Äquiv.), H₂ (3 atm), EtOH, 2 h, 94% (ca. 3:1-Mischung der C6-Epimere); j) HCl (3N)/THF (1:1), 80 °C, 4 h, 70% (ca. 1.3:1-Mischung der C11-Epimere); k) SO₃·py (3.0 Äquiv.), Et₃N (6.0 Äquiv.), DMSO/CH₂Cl₂ (1:1), 2 h, 82%; l) BBr₃ (10.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, –78 °C, 3 h, 95%; m) NBS (1.05 Äquiv.), *i*Pr₂NH (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 95%. PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, DMP = Dess-Martin-Periodinan, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TFA = Trifluoressigsäure.

Gruppe ein, und der Hydroxy-substituierte ungesättigte Ester **18** wurde in 91 % Ausbeute erhalten. Diese Sequenz ermöglichte die Synthese des Intermediats **18** im Multigramm-Maßstab und mit über 99 % Enantiomerenreinheit, wie durch HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt wurde. Das Olefin **18** wurde dann nach dem bereits etablierten Verfahren stereoselektiv dihydroxyliert (siehe oben), wobei **19** als Hauptprodukt in 91 % Ausbeute erhalten wurde (zwei trennbare Isomere, Verhältnis ca. 12:1).

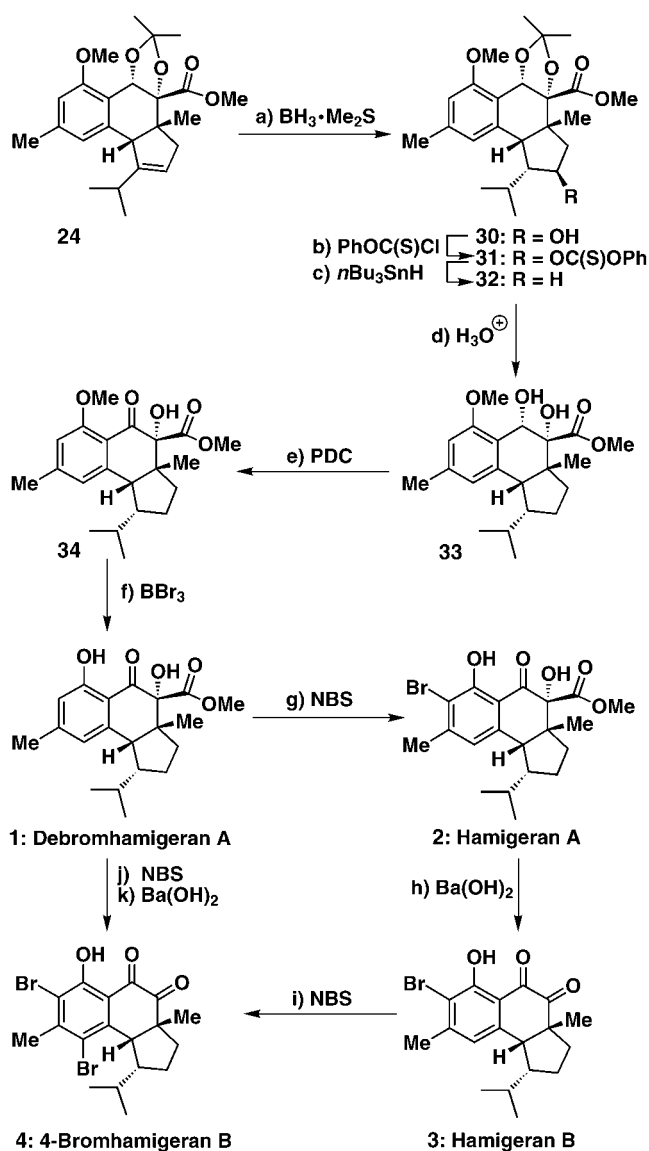
Die vicinalen Hydroxygruppen in **19** wurden selektiv mit 2-Methoxypropen in Gegenwart katalytischer Mengen PPTS geschützt, und durch anschließende Dess-Martin-Oxidation der verbleibenden Hydroxygruppe wurde das Acetonid **21** erhalten. Aufgrund der Anwesenheit der benachbarten Carbonylgruppe stellte sich die baseninduzierte Isomerisierung an C5 als äußerst einfach heraus und erforderte lediglich eine zehnmündige Reaktionszeit mit DBU bei 0 °C, sodass man zum gewünschten Produkt **21** mit *cis*-[6,5]-Verknüpfung gelangte (86 % Gesamtausbeute über drei Stufen). Die Carbonylgruppe war weiterhin als elektrophiles Zentrum nützlich, indem sie die Cer-vermittelte Einführung der erforderlichen Isopropylgruppe gestattete (**21** → **22**, *i*PrMgCl/CeCl₃) und wir somit zum Intermediat **22** gelangten (Angriff ausschließlich von der *exo*-Seite, 95 % Ausbeute). Ein Versuch zur reduktiven Entfernung der tertiären Hydroxygruppe aus **22** mit TFA/Et₃SiH führte bemerkenswerterweise zum polycyclischen Ether **23** (65 % Ausbeute), der vermutlich durch Abfangen des zunächst gebildeten tertiären Carbeniumions durch das in der Nähe befindliche Sauerstoffatom an C10 sowie reduktive Spaltung der benzylichen C-O-Bindung gebildet wurde.

Da wir ähnliche Nebenreaktionen unter verschiedenen anderen Bedingungen beobachteten, entschieden wir uns, den Weg über das Olefin **24** zu wählen, das aus dem Alkohol **22** durch Umsetzung mit SOCl₂/py (–60 °C, 94 % Ausbeute) leicht zugänglich war und als nicht zu trennende Mischung mit seinem konjugierten (**24'**) und exocyclischen Doppelbindungsisomer (**24''**) anfiel (nicht gezeigt, Verhältnis ca. 10:2:1). Allerdings stellte sich die beabsichtigte Reduktion dieses Olefins, mit der die korrekte Hamigeran-Konfiguration an C6 etabliert werden sollte – wie von einem Angriff von der *exo*-Seite zu erwarten war (vgl. die Addition der Isopropylgruppe an die Carbonylfunktion, Stufe **21** → **22**) –, als schwer realisierbar heraus. Verunreinigungen des vermuteten verkehrten C6-Stereoisomers mit unreaktiven tetrasubstituierten Olefinisomeren (**24'** und **24''**) bei verschiedenen Reduktionsexperimenten erschwerten diesen Ansatz, sodass die Strategie geändert wurde. Zuvor setzten wir jedoch, wie bereits im vorherigen Fall (C5-*epi*-Verbindungen), die Synthese der neuen Reihe von Hamigeran-Analoga ausgehend von **24** fort. Dabei führte die säureinduzierte Hydrolyse der Acetonidgruppe im Reduktionsprodukt **25** (durch katalytische Hydrierung aus **24** erhalten) mit 3N HCl/THF (1:1) bei 80 °C zum Diol **26** (Mischung der C11-Epimere, Verhältnis ca. 1.3:1), das nun chromatographisch gereinigt und spektroskopisch charakterisiert werden konnte. Die Mischung der Benzylalkohole **26** wurde dann mit SO₃·py/DMSO zum Hydroxyketoester **27** als einzigem Stereoisomer in 82 % Ausbeute oxidiert. Die Demethylierung von **27** (BBr₃, –78 °C, 95 % Ausbeute)

fürte zum Phenol **28**, bei dessen Analyse durch ^1H -NMR-Spektroskopie (NOEs) in der Tat bestätigt wurde, dass die Isopropylgruppe an C6 die verkehrte Konfiguration aufwies und es sich somit bei **28** um 6-*epi*-Debromhamigeran A handelte. Diese Verbindung ließ sich durch Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen NBS in Gegenwart von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ glatt in 6-*epi*-Hamigeran A **29** umwandeln (95 % Ausbeute).

Angesichts dieses erneuten Scheiterns bei der Einführung der korrekten Konfiguration an C6 suchten wir nach einer neuen Sequenz ausgehend von einem unserer leicht verfügbaren Intermediate. Eine entsprechende Route wurde schließlich mit dem Olefin **24** als Ausgangsverbindung gefunden, wie in Schema 5 gezeigt ist. Die für diese Sequenz entscheidende Beobachtung wurde bei der Hydroborierung des Olefins **24** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ unter Ultraschallbedingungen gemacht. So wurde nach oxidativer Aufarbeitung das gewünschte 6*R*,7*R*-Alkoholisomer **30** als Hauptprodukt (*exo*-Addition, 44 % Ausbeute) zusammen mit seinem α -Stereoisomer (*endo*-Addition, 24 % Ausbeute) erhalten. Das chromatographisch abgetrennte Isomer **30** wurde danach zunächst mit PhOC(S)Cl/py in das Phenylthiocarbonat (**31**, 85 % Ausbeute) und dann durch Erhitzen in Gegenwart von $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ in das desoxygenierte Produkt **32** (Benzol, Rückfluss, 75 % Ausbeute) überführt. Durch die Fertigstellung von **32** war der Weg für die Synthese aller vier erwünschten Naturstoffe geebnet. So wurde die Entfernung der Acetonid-Schutzgruppe aus **32** durch Erhitzen auf 80°C mit 1N HCl in THF (1:1) erreicht, wobei das Diol **33** in 88 % Ausbeute erhalten wurde. Zur Oxidation der benzylichen Position ergaben sich mit der Standardprozedur $\text{SO}_3 \cdot \text{py/DMSO}$ nur geringe Ausbeuten, wohingegen PDC hervorragend geeignet war, **33** in **34** zu überführen (83 % Ausbeute). Der erste Naturstoff in dieser Reihe, Debromhamigeran A **1**, wurde aus **34** (95 % Ausbeute; spektroskopische Daten siehe Tabelle 1) durch das bereits für die *epi*-Reihe angewandte Verfahren zur BBr_3 -induzierten Etherspaltung hergestellt, während man zum zweiten, Hamigeran A **2**, durch NBS-vermittelte Bromierung (95 % Ausbeute) von **1** gelangte. Ein praktisches Verfahren zur Überführung von Hamigeran A **2** in Hamigeran B **3** wurde basierend auf einer Kaskadenreaktion entwickelt, welche durch Ba(OH)_2 in $\text{MeOH/H}_2\text{O}$ (2:1) unter aeroben Bedingungen initiiert wurde und über folgende Schritte verlief: a) Esterverseifung; b) Decarboxylierung; c) Autoxidation (82 % Gesamtausbeute). 4-Bromhamigeran B **4** schließlich wurde aus Hamigeran B **3** durch Einführung des erforderlichen zweiten Bromatoms in Gegenwart von NBS hergestellt (95 % Ausbeute). **4** konnte ferner aus **1** durch Dibromierung (NBS, DMF) und anschließende Umsetzung mit Ba(OH)_2 erhalten werden (65 % Gesamtausbeute). Die spektroskopischen Daten für alle vier synthetischen Hamigerane (**1–4**) stimmten mit denen der natürlich vorkommenden Verbindungen überein.^[2]

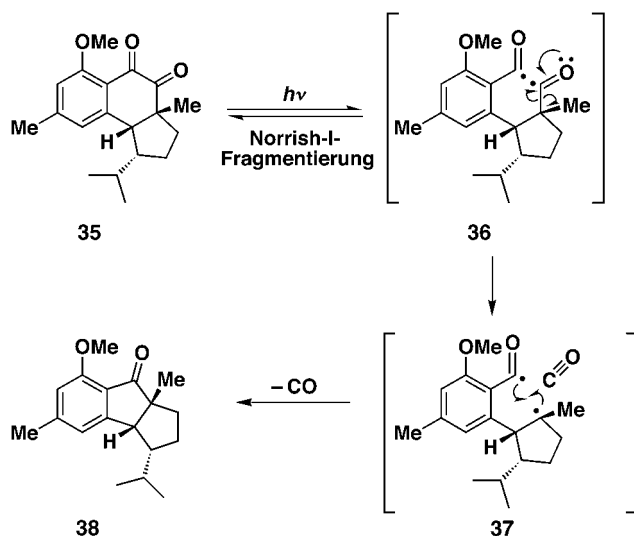
Eine interessante Beobachtung, die während dieser Untersuchung gemacht wurde, ist erwähnenswert, insbesondere deswegen, weil sie den Anwendungsbereich der entwickelten Hydroxy-*o*-chinodimethan-Methode beträchtlich erweitert: Bei unseren Versuchen zur Umwandlung von **34** (Schema 5) in das C10,C11-Diketonssystem **35** (Schema 6) durch das



Schema 5. Totalsynthese der Hamigerane **1–4**. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (40 Äquiv.), THF, Ultraschall, 40°C , 8 h, 68 % (ca. 1.8:1-Mischung zweier Isomere); b) PhOC(S)Cl (2.0 Äquiv.), py, 25°C , 2 h, 85 %; c) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (8.0 Äquiv.), AIBN (0.2 Äquiv.), Benzol, Rückfluss, 1.5 h, 75 %; d) 1N HCl , THF/ H_2O (1:1), 80°C , 1 h, 88 %; e) PDC (2.5 Äquiv.), 4-Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 25°C , 3 h, 83 %; f) BBr_3 (10.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h, 95 %; g) NBS (1.05 Äquiv.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h, 95 %; h) Ba(OH)_2 (15 Äquiv.), $\text{MeOH/H}_2\text{O}$ (2:1), Luft, 25°C , 2 h, 82 %; i) NBS (1.5 Äquiv.), DMF, 25°C , 1 h, 95 %; j) NBS (3.0 Äquiv.), DMF, 25°C , 1 h, 95 %; k) wie (h), 65 %. AIBN = Azobisisobutyronitril, PDC = Pyridiniumdichromat.

zweistufige Verfahren (1. KOH ; 2. $n\text{Bu}_4\text{NIO}_4$), das bei der Reaktion **10** \rightarrow **13** (Schema 2) angewandt wurde, beobachteten wir beträchtliche Mengen eines Nebenproduktes, das als **38** identifiziert wurde (Schema 6). Anschließend fanden wir, dass sich diese Ringkontraktion durch UV-Bestrahlung beschleunigen lässt und eine präparativ nützliche Reaktion unter diesen Bedingungen darstellt (**35** \rightarrow **38**, 90 % Ausbeute). Vermutlich verläuft diese Umwandlung über einen Norrish-I-Mechanismus. Weitere Untersuchungen zum Potential dieser Ringkontraktion in der organischen Synthese werden derzeit durchgeführt.

Die in dieser und der vorangegangenen Zuschrift^[1] beschriebene Chemie demonstriert die Leistungsfähigkeit der inter- und intramolekularen Abfangreaktion von photochemisch erzeugten Hydroxy-*o*-chinodimethanen zum Aufbau



Schema 6. Vorgeschlagener Mechanismus für die photochemisch induzierte Zersetzung von **35** zu **38**.

komplexer Moleküle. Ferner ist zu erwarten, dass die vorgestellten praktischen und effizienten Totalsynthesen der Hamigerane und ihrer Analoga chemisch-biologische Studien dieser seltenen^[7] und daher kaum untersuchten Meeresnaturstoffe erleichtern werden.

Eingegangen am 7. Juni 2001 [Z17244]

- [1] K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3787–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675–3678, vorangehende Zuschrift.
 [2] K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79–85.
 [3] J. A. Barltrop, J. D. Coyle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, *19*, 1081–1082.
 [4] Für kürzlich erschienene Untersuchungen zur Norrish-I-Reaktion und weitere Literaturstellen siehe: E. W.-G. Diau, C. Kötting, A. H. Zewail, *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 273–293; E. W.-G. Diau, C. Kötting, A. H. Zewail, *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 294–309.
 [5] K. Krohn, S. Bernhard, U. Floerke, N. Hayat, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3218–3222.
 [6] E. Santaniello, F. Ponti, A. Manzocchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2655–2656.
 [7] Wir danken Professor P. S. Rutledge und Professor R. C. Cambie, dass sie uns über die Seltenheit dieser Verbindungen informiert haben. Offensichtlich sind die geringen Mengen der ursprünglich isolierten Verbindungen aufgebraucht.

Der Einfluss eines Ammoniaküberschusses auf den Mechanismus der Reaktion von Bortrichlorid mit Ammoniak – eine Ab-initio-Moleküldynamik-Untersuchung**

Silke Reinhardt, Christel M. Marian* und Irmgard Frank

Die Reaktion von Bortrichlorid mit Ammoniak wird seit langem genutzt. Bereits 1921 wurde BN durch Ammonolyse von Bortrichlorid in flüssigem Ammoniak und Erhitzen des Primärprodukts hergestellt.^[1] Heute wird die Reaktion von BCl₃ mit NH₃ für die Gasphasenabscheidung (chemical vapor deposition, CVD) von hexagonalem und amorphem Bornitrid eingesetzt.^[2]

Zur Aufklärung der Vorgänge während der CVD von BN untersuchten Reinhardt et al. kürzlich den energetischen Verlauf der Gasphasenreaktion von BCl₃ mit NH₃.^[3] Sie konnten zeigen, dass die Substitution eines ersten Chloratoms von BCl₃ in der Gasphase in zwei Schritten abläuft (Abbildung 1): Der Bildung eines H₃N·BCl₃-Addukts im ersten Schritt folgt die Eliminierung von Chlorwasserstoff, die zum Produkt Aminodichlorboran führt. Im Unterschied zur Adduktbildung verläuft die HCl-Abspaltung über einen Übergangszustand, der energetisch 25 kJ mol⁻¹ über den Edukten liegt, während die Energiedifferenz zum Addukt 151 kJ mol⁻¹ beträgt. Die beiden Folgesubstitutionen verlaufen nach dem gleichen Mechanismus. Die Barrieren werden jedoch mit abnehmenden Chlorgehalt kleiner, und die Reaktionswärmen nehmen ab. Aufgrund ihres hoch liegenden Übergangszustands ist die erste Chlorsubstitution der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, und es ist zu erwarten, dass die Reaktion zu BN erst bei höheren Temperaturen abläuft. Es ist jedoch bekannt, dass die Ammonolyse von BCl₃ in der kondensierten Phase spontan und bei niedrigen Temperaturen erfolgt und sehr exotherm ist.^[1] Es kann daher angenommen werden, dass zusätzliche NH₃-Moleküle den energetischen Verlauf und den Mechanismus der Reaktion stark beeinflussen.

- [*] Priv.-Doz. Dr. C. M. Marian
 GMD Forschungszentrum Informationstechnik GmbH
 Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen (SCAI)
 Schloss Birlinghoven, 53754 St. Augustin (Deutschland)
 Fax: (+49) 2241-142656
 E-mail: christel.marian@gmd.de
 S. Reinhardt
 Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
 Universität Bonn
 Wegelerstraße 12, 53115 Bonn (Deutschland)
 Dr. I. Frank
 Institut für Physikalische Chemie
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 408 „Anorganische Festkörper ohne Translationssymmetrie“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Wir danken Mauro Boero vom Joint Research Center for Atom Technology, Tsukuba (Japan), für die Nachoptimierung der Martins-Troullier-Pseudopotentiale für Bor und Chlor sowie dem John-von-Neumann-Institut für Computing, Jülich, für die Bereitstellung von Rechenzeit.