

CARBENLIGANDEN ALS ANTHRACYCLINON-SYNTHONE

I. METHOXYARYLCARBENE ALS CHELATLIGANDEN

KARL HEINZ DOTZ*, WERNER STURM, MICHAEL POPALL und JÜRGEN RIEDE

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München, Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching (B.R.D.)

(Eingegangen den 3. Juli 1984)

Summary

Pentacarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carbene]chromium complexes are obtained via successive addition of 2-lithio-1-methoxyarenes and trimethyloxoniumtetrafluoroborate to hexacarbonylchromium. The pentacarbonyl compounds undergo intramolecular CO-substitution to give *cis*-tetracarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carbene] complexes containing a five-membered oxygen-chromacycle. For the anisyl compound the coplanarity of the "chromabenzofuran" system was established by X-ray analysis.

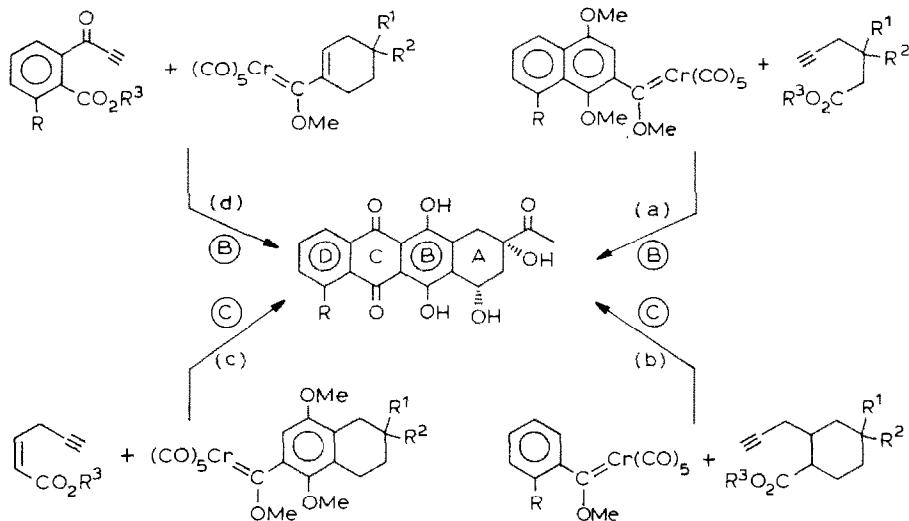
Zusammenfassung

Die sukzessive Addition von 2-Lithio-1-methoxyaromaten und Trimethyloxoniumtetrafluoroborat an Hexacarbonylchrom liefert Pentacarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carben]chrom-Komplexe. Diese werden durch intramolekulare CO-Substitution in *cis*-Tetracarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carben]chrom-Komplexe übergeführt, die einen fünfgliedrigen Sauerstoff-Chromacyclus enthalten. Die Röntgenstrukturanalyse der Anisyl-Verbindung zeigt eine weitgehende Koplanarität des "Chromabenzofuran"-Systems an.

Einleitung

Alkenyl- oder Arylcarbene gehen mit Alkinen und Kohlenmonoxid in der Koordinationssphäre von Chrom(0) eine Cycloaddition zum Hydrochinon-System ein [1–3]. Dieser neuartige, unter schonenden Bedingungen verlaufende Reaktionstyp ist wegen seiner breiten Substituentenverträglichkeit auch für Naturstoffsynthesen geeignet. So wurden Pentacarbonyl[methoxy(phenyl)carben]chrom und Pentacarbonyl[2-butenyl(methoxy)carben]chrom zu Synthesen in der Vitamin K- und E-Reihe herangezogen [4–6]. Verwandte Komplexe dienen auch zur Darstellung einzelner Antibiotika [7,8].

Chinone und Hydrochinone bilden auch das Grundgerüst der Anthracycline, der Aglycon-Komponenten der Anthracycline, die sich als hochwirksame Antitumor-Reagentien erwiesen haben [9]. Zur Synthese von Verbindungen des Daunomycinon-Typs aus Carbonyl-Carben-Komplexen und Alkinen können vier verschiedene Strategien ins Auge gefasst werden, die auf den Aufbau des chinoiden Ringes C bzw. des Hydrochinonrings B abzielen.

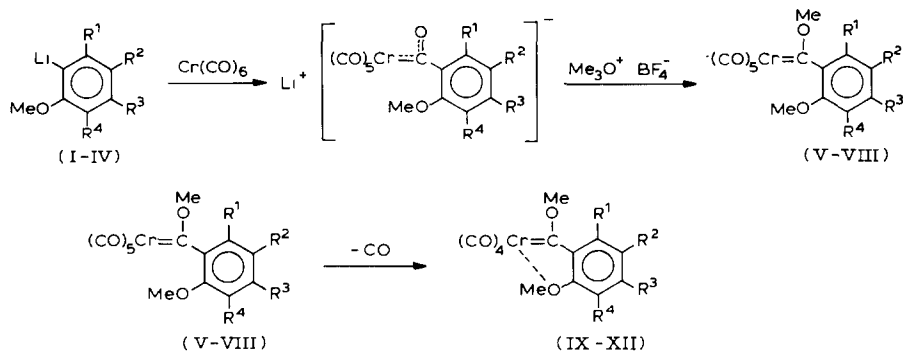


Den Routen (a)–(c) ist dabei die Verwendung von Chrom-Komplexen gemeinsam, deren Arylcarbensubstituent *ortho*-ständige Alkoxyfunktionen trägt. Wir berichten im folgenden über die Darstellung und über intramolekulare Substitutionsreaktionen dieser Verbindungsklasse.

Präparative Ergebnisse

Die lithiierten Methoxyaromaten I–IV, die durch Metall-Halogen-Austausch glatt aus den entsprechenden Bromverbindungen dargestellt werden können, addieren in etherischer Lösung an Hexacarbonylchrom zu Pentacarbonyl(acyl)chromaten, die mit Trimethyloxoniumtetrafluorborat zu den Carben-Komplexen V–VIII alkyliert werden.

Die Stabilität der Pentacarbonyl-Carben-Komplexe ist durch die Einführung der Methoxygruppe in die *ortho*-Stellung des Aromaten beträchtlich verringert. Teilweise wird bereits bei Raumtemperatur im Hochvakuum die Abspaltung eines *cis*-ständigen CO-Liganden beobachtet. Stattdessen wird die *ortho*-Sauerstoff-Funktion an das Metall koordiniert. Bei leichtem Erwärmen in Donorlösungsmitteln wie z.B. in Ethern verläuft die intramolekulare CO-Substitution quantitativ. Die Tetracarbonyl-Carbenchelate-Komplexe IX–XII fallen als rotviolett bis schwarz metallisch glänzende Kristalle an. Sie sind ziemlich luftstabil und deshalb als Ausgangsprodukte für die organische Synthese vorzüglich geeignet. Vergleichbare Metallacyclen wurden vereinzelt auch unter Einbau von Heteroatomen wie Stickstoff oder Schwefel erhalten [10,11].



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
I, V, IX	H	H	H	H
II, VI, X	H	H	OMe	H
III, VII, XI	H	OMe	H	H
IV, VIII, XII	H	OMe	CH=CH-CH=CH	

SCHEMA 1

Spektroskopische Untersuchungen

IR-Spektren

Anzahl und Lage der $\nu(\text{CO})$ -Banden der Verbindungen V–VIII sind charakteristisch für Pentacarbonyl-Carben-Komplexe. Auch für die Tetracarbonyl-Komplexe IX–XII werden im $\nu(\text{CO})$ -Bereich jeweils vier Absorptionsfrequenzen beobachtet. Sie sind gegenüber dem Carben-Schwefel-Metallacyclus XIII [11] langwellig verschoben. Dies zeigt ein im Vergleich hierzu erhöhtes Donor-Akzeptor-Verhältnis des Alkoxy-carben-Chelatliganden an. Die IR-Spektren sind in Tab. 1 zusammengefasst.

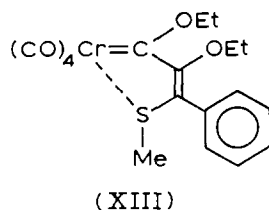


TABELLE 1

$\nu(\text{CO})$ -ABSORPTIONSFREQUENZEN VON V–XIII (in n-Hexan, cm^{-1})

Komplex	A_1	B_1	A_1	E
V [12]	2062s	1987m	1954vs	1948vs
VI	2065s	1991m	1963vs	1952vs
VII	2068s	1992m	1962vs	1952vs
VIII	2062s	1988m	1962vs	1949vs
	A_1	A_1	B_1	B_2
IX	2015m	1940s,sh	1930vs	1870s
X	2017m	1936s,sh	1928vs	1870s
XI	2022s	1945s	1933vs	1872s
XII	2016s	1950s	1930vs	1871s
XIII	2035s	1938s	1925vs	1887s

NMR-Spektren

Die Koordination der Methoxygruppe an das Metall wird durch deren ausgeprägte Entschirmung im ^1H -NMR-Spektrum bewiesen. So sind die Signale der *ortho*-Methoxyfunktionen in den Chelatcarben-Verbindungen IX–XII gegenüber den Pentacarbonyl-Komplexen V–VIII um mehr als 1 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die Positivierung der Methoxygruppe als Folge der Koordination wird auch durch die ^{13}C -NMR-Spektren bestätigt. Diese zeigen darüber hinaus bei den Verbindungen V–XII die für metall-koordinierte Carbenkohlenstoffatome charakteristische Tieffeldverschiebung. Dabei führt in den Tetracarbonyl-Komplexen die Donorfunktion der chelatisierenden Methoxygruppe zu einer deutlichen Abschirmung des Carbenkohlenstoffs. Die NMR-Spektren sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

Massenspektren

Der elektronenstoss-induzierte Zerfall der Carben-Komplexe V–XII wird durch den für Metallcarbonyle charakteristischen schrittweisen Abbau [13] der CO-Liganden eingeleitet. Das carbonylfreie Chrom-Carben-Ion stellt dabei stets den Basis-Peak in der Fragmentierungskette dar.

Röntgenstrukturanalyse von Tetracarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-phenyl)carben]chrom (IX).

Die Auswirkungen der Koordination des Methoxyarylsubstituenten wurden anhand der Anisylverbindung IX durch eine Röntgenstrukturanalyse untersucht. Der Einbau des Chroms in den Metallacyclus hat für das Metall eine Verzerrung der oktaedrischen Ligandenumgebung zur Folge. So ist der Winkel C(5)–Cr–O(5) mit 77° noch stärker als in vergleichbaren Schwefel-Chromacyclen [14] verkleinert. Gleichzeitig sind die zum Chelatcarbenliganden jeweils *cis*-ständigen CO-Gruppen von diesem weggebogen. Ebenso ist auch die Cr–CO(*trans*)-Achse abgelenkt. Der

TABELLE 2

^1H -NMR-SPEKTREN DER CARBEN-KOMPLEXE V–XII (in Benzol- d_6 , rel. i. TMS in δ (ppm))

Komplex	H(Aryl)			OCH ₃ (Carben)	OCH ₃ (1)	OCH ₃ (4,5)
V	H(3–6)					
	6.57(M,4)			3.37(S,3)	3.2(S,3)	
VI	H(3)	H(4,6)				OCH ₃ (5)
	6.6(D,1)	6.16(M,2)		3.5(S,3)	3.32(S,3)	3.2(S,3)
VII	H(3)	H(5,6)				OCH ₃ (4)
	6.50(M,1)	6.38(M,2)		3.47(S,3)	3.35(S,3)	3.25(S,3)
VIII	H(5,8)	H(6,7)	H(3)			OCH ₃ (4)
	8.34(M),7.91(M)	7.23(M,2)	6.35(S,1)	3.58(S,3)	3.63(S,3)	3.53(S,3)
IX	H(3)	H(4,5)	H(6)			
	7.33(M,1)	7.72(M,2)	6.03(M,1)	3.23(S,3)	4.46(S,3)	
X	H(3)	H(4)	H(6)			OCH ₃ (5)
	7.33(D,1)	6.13(DD,1)	5.8(D,1)	3.27(S,3)	4.5(S,3)	3.15(S,3)
XI	H(3)	H(5)	H(6)			OCH ₃ (4)
	6.90(D,1)	6.59(DD,1)	5.93(D,1)	3.19(S,3)	4.46(S,3)	3.19(S,3)
XII	H(5,8)	H(6,7)	H(3)			OCH ₃ (4)
	8.30(M,2)	7.19(M,2)	6.70(S,1)	3.53(S,3)	4.65(S,3)	3.41(S,3)

TABELLE 3

¹³C-NMR-SPEKTREN DER KOMPLEXE VII, VIII UND IX–XII (in Benzol-d₆, rel. i. TMS in δ (ppm))

Komplex	C(Carben)	CO(<i>trans</i>)	CO(<i>cis</i>)	C(1,4)	C(2)	C(Aryl)	OCH ₃ (Carben)	OCH ₃ (1)	OCH ₃ (4,5)
VII	353.62	225.29	216.52	C(1,4)	C(2)	C(3,5,6)			
				153.99	142.29	114.52	112.24	106.72	OCH ₃ (4)
VIII	353.19	224.93	216.95	C(1,4)	C(2)	C(3,5–10)			
				153.51	140.14	127.64	126.62		55.01
						123.05	98.14		
IX	334.80	232.11	216.60	C(1)	C(2)	C(3–6)			
		231.90	214.80	165.50	133.30	133.10	122.00	64.3	67.8
						118.00	110.90		
X	330.88	232.42	214.84	C(1)	C(2)	C(5)	C(3,4,6)		OCH ₃ (5)
		231.44		167.48	^a	165.53	119.63	106.93	55.18
							97.82		
XI	333.97	231.96	214.74	C(1)	C(4)	C(2)	C(3,5,6)		OCH ₃ (4)
				160.32	154.96	133.34	120.53	111.59	55.23
							100.71		
XII	336.09	232.75	215.98	C(1)	C(4)	C(2)	C(5–10)		OCH ₃ (4)
				153.32	132.00	129.08	127.44	123.70	55.01
							122.88	91.63	

^a Nicht zuzuordnen.

TABELLE 4
ATOMKOORDINATEN VON IX

Atom	x/a	y/b	z/c
Cr	0 16047(6)	0 21074(5)	0 28383(5)
C(1)	0.0003(4)	0 2295(3)	0 3883(3)
C(2)	0.0130(4)	0 2862(3)	0 1000(3)
C(3)	0.2902(4)	0.1080(3)	0 4641(3)
C(4)	0.0601(4)	0.0229(4)	0.2439(3)
O(1)	0.0992(3)	0.2321(3)	0 4513(3)
O(2)	0.0809(3)	0.3197(2)	0 0090(2)
O(3)	0 3627(3)	0.0389(3)	0 5695(3)
O(4)	0 0102(3)	0.0954(2)	0 2184(2)
C(5)	0 3550(3)	0.2254(3)	0.1947(3)
C(51)	0 4663(3)	0.3662(3)	0.2107(3)
C(52)	0 6126(4)	0.3963(3)	0.1616(3)
C(53)	0.7058(4)	0.5357(4)	0.1777(3)
C(54)	0.6550(4)	0.6447(4)	0.2416(4)
C(55)	0.5118(4)	0 6182(3)	0 2913(3)
C(56)	0.4189(3)	0 4799(3)	0 2751(3)
O(5)	0.2756(2)	0 4398(2)	0 3221(2)
C(57)	0.2104(4)	0.5558(3)	0 3787(3)
O(6)	0.4141(2)	0 1346(2)	0.1258(2)
C(6)	0.3261(4)	0 0114(4)	0 0967(4)

Metallacyclus ist weitgehend planar und liegt dabei in der Ebene des anellierten Aromaten. Der Chrom–Sauerstoff-Abstand ist mit 218 pm ähnlich lang wie im $(\text{CO})_5\text{Cr-THF-Addukt}$ [15] und lässt somit an dieser Stelle eine leichte Öffnung des

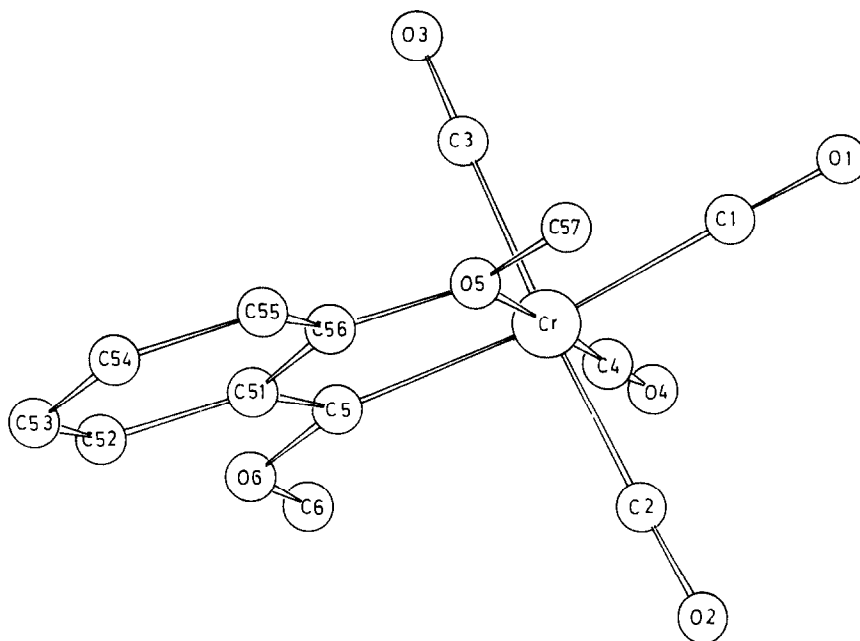


Fig. 1. Struktur von IX. Die Wasserstoffatome sind der besseren Übersichtlichkeit halber nicht gezeichnet.

Metallacyclus erwarten. Damit in Zusammenhang steht die signifikante Verkürzung der Cr–C(4)-Bindung, aus der der *trans*-Effekt des Sauerstoffliganden ersichtlich wird. Die Atomkoordinaten der Nicht-Wasserstoffatome sind Tabelle 4, die wichtigsten Abstände und Winkel Tabelle 5 zu entnehmen.

Experimenteller Teil

Alle Arbeiten wurden unter N₂-Schutzgas mit getrockneten, N₂-gesättigten Lösungsmitteln durchgeführt. Zur Chromatographie wurde Kieselgel (Fa. Merck,

TABELLE 5
BINDUNGSLÄNGEN UND WINKEL VON KOMPLEX IX

Bindungslängen (pm)			
Cr–C(1)	189.4(3)	C(5)–C(56)	139.4(4)
Cr–C(2)	190.6(3)	C(5)–C(51)	147.0(4)
Cr–C(3)	190.6(3)	C(51)–C(52)	140.3(4)
Cr–C(4)	182.1(3)	C(52)–C(53)	138.9(5)
Cr–C(5)	200.3(3)	C(53)–C(54)	137.3(5)
Cr–O(5)	218.3(2)	C(54)–C(55)	138.1(5)
		C(55)–C(56)	138.0(5)
C(1)–O(1)	114.7(4)	C(56)–C(51)	139.4(4)
C(2)–O(2)	113.2(4)	C(56)–O(5)	137.6(4)
C(3)–O(3)	113.9(4)	O(5)–C(57)	144.7(4)
C(4)–O(4)	116.8(4)	C(6)–O(6)	144.0(4)
C(5)–O(6)	131.6(3)	C(4)–H(63)	249
Bindungswinkel (Grad)			
C(1)–Cr–C(2)	90.31(13)	C(4)–Cr–C(5)	102.05(13)
C(1)–Cr–C(3)	88.42(13)	C(4)–Cr–O(5)	177.59(11)
C(1)–Cr–C(4)	88.93(14)	C(5)–Cr–O(5)	77.59(10)
C(1)–Cr–C(5)	168.56(13)		
C(1)–Cr–O(5)	91.58(11)	Cr–C(1)–O(1)	176.05(28)
C(2)–Cr–C(3)	171.86(13)	Cr–C(2)–O(2)	174.55(27)
C(2)–Cr–C(4)	85.32(14)	Cr–C(3)–O(3)	176.02(28)
C(2)–Cr–C(5)	93.75(12)	Cr–C(4)–O(4)	177.19(27)
C(2)–Cr–O(5)	92.31(11)		
C(3)–Cr–C(4)	86.61(14)	Cr–C(5)–O(6)	135.12(21)
C(3)–Cr–C(5)	89.03(13)	O(6)–C(5)–C(51)	108.88(24)
C(3)–Cr–O(5)	95.76(11)	Cr–C(5)–C(51)	115.96(20)
C(5)–C(51)–C(56)	177.05(25)		
C(5)–C(51)–C(52)	124.94(26)		
C(52)–C(51)–C(56)	117.97(26)		
C(51)–C(56)–O(5)	114.09(24)		
C(51)–C(56)–C(55)	121.79(27)		
C(55)–C(56)–O(5)	124.11(26)		
C(56)–O(5)–C(57)	117.54(22)		
C(56)–O(5)–Cr	115.13(16)		
C(57)–O(5)–Cr	127.10(17)		
C(5)–O(6)–C(6)	119.37(24)		

Typ 60, Korngrösse 0.06–0.2 mm) verwendet. IR-Spektren: Perkin–Elmer Modell 283B, ^1H -NMR-Spektren: JEOL PMX 60, ^{13}C -NMR-Spektren: JEOL FX 60, JEOL FX 90Q, Massenspektren: Varian MAT 311A.

Die analytischen Daten der dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

(1) Pentacarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carben]chrom-Komplexe V–VIII

Eine Lösung von 15 mmol Arylbromid in 30 ml Diethylether wird bei Raumtemperatur innerhalb von 45 min mit 15 ml einer 1.6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Hierbei färbt sich die Mischung gelb bis orange. Nach 2 h tropft man die Lösung innerhalb 1/2 h zu einer Suspension von 15 mmol Hexacarbonylchrom in 75 ml Ether, wobei eine Farbvertiefung nach rot erfolgt, und rührt noch 2 h. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am HV wird das trockene Lithiumacylmetallat in 100 ml H_2O gelöst, mit 100 ml Pentan überschichtet und durch Zugabe von 22.5 mmol Trimethyloxoniumtetrafluoroborat alkyliert. Die Chromatographie der getrockneten Pentanextrakte an Kiesgel mit Pentan/Methylenchlorid (1/1) liefert die Komplexe V–VIII in Form roter Kristalle, die nach Umkristallisation aus Pentan/Ether analysenrein anfallen.

(2) Tetracarbonyl[methoxy(1-methoxy-2-aryl)carben]chrom-Komplexe IX–XII

Eine Lösung von 5 mmol der Verbindungen V–VIII in 10 ml t-Butylmethylether wird unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms 3–4 h auf 55°C erwärmt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleiben harte, violett bis schwarz glänzende Kristalle. Analysenreine Produkte erhält man durch Umkristallisation aus Ether/Pentan bzw. durch Chromatographie an Kiesgel mit Methylenchlorid/Pentan (1/2).

TABELLE 6

ANALYTISCHE DATEN VON VI–XII

Komplex	Schmp. ($^\circ\text{C}$)	Ausbeute (% bez. auf)	Summenformel	Mol. Masse (Gef. $^\circ$ (ber.))	Analysen (Gef. (ber.) (%))			
					C	H	Cr	O
VI	73–74	71 (^b)	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{CrO}_8$	372 (372.25)	48.27 (48.40)	3.30 (3.25)	13.51 (13.97)	33.84 (34.38)
VII	59	72 (^b)	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{CrO}_8$	372 (372.25)	48.44 (48.40)	3.32 (3.25)	13.19 (13.97)	
VIII	93	74 (^b)	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{CrO}_8$	422 (422.31)	54.10 (54.04)	3.49 (3.34)	12.26 (12.31)	
IX	98–99	95 (V)	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{CrO}_6$	314 (314.19)	49.75 (49.70)	3.33 (3.21)	15.85 (16.55)	
X	90 ^a	96 (VI)	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{CrO}_7$	344 (344.24)	48.73 (48.85)	3.53 (3.51)	14.69 (15.10)	32.44 (32.53)
XI	88	98 (VII)	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{CrO}_7$	344 (344.24)	48.81 (48.84)	3.53 (3.51)		
XII	147	98 (VIII)	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{CrO}_7$	394 (394.30)	54.47 (54.83)	3.51 (3.58)	13.16 (13.19)	

^a Zersetzung, ^b $\text{Cr}(\text{CO})_6$, ^c Massenspektrometrisch.

Röntgenstrukturanalyse von IX

Kristalldaten: Triklin, a 837.6(3), b 886.9(4), c 935.0(3) ppm, α 81.15(3), β 105.50(3), γ 96.74(3)°, V 659.3×10^6 pm³; Raumgruppe $P\bar{1}$, $Z = 2$, $d(\text{ber.})$ 1.58 g cm⁻³, linearer Abs. koef.: 9.3 cm⁻¹.

Intensitätsmessung und Strukturlösung: Auf einem Syntex P2₁-Vierkreisdiffraktometer wurden 2320 unabhängige Reflexe ($2^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$) gemessen. (Mo-K α -Strahlung, Graphit-Monochromator, λ 71.069 pm).

Die Lösung der Struktur erfolgte mit der Patterson-Methode und dem Syntex-XTL-System (Verfeinerung mit voller Matrix), 181 Parameter mit 1877 Struktur-faktoren ($F_0 > 3.92\sigma F_0$). Die nach idealer Geometrie berechneten Wasserstoff-Parameter wurden während der Verfeinerung konstant gehalten. $R_1 = 0.037$, $R_w = 0.034$.

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 K.H. Dötz, *Angew. Chem.*, 87 (1975) 672; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 14 (1975) 644.
- 2 K.H. Dötz und R. Dietz, *Chem. Ber.*, 111 (1978) 2517.
- 3 K.H. Dötz und W. Kuhn, *J. Organomet. Chem.*, 252 (1983) C78.
- 4 K.H. Dötz und I. Pruskil, *J. Organomet. Chem.*, 209 (1981) C4.
- 5 K.H. Dötz, I. Pruskil und J. Mühlemeier, *Chem. Ber.*, 115 (1982) 1278.
- 6 K.H. Dötz und W. Kuhn, *Angew. Chem.*, 95 (1983) 750; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 22 (1983) 732; *Angew. Chem. Suppl.*, (1983) 1045.
- 7 M.F. Semmelhack, J.J. Bozell, T. Sato, W.D. Wulff, E. Spiess und A. Zask, *J. Amer. Chem. Soc.*, 104 (1982) 5850.
- 8 W.D. Wulff und P.-C. Tang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 106 (1984) 434.
- 9 Neuere Übersichten: H.S. El Khadem (Hrsg.), *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York, 1982; F. Arcamone: *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York, 1981.
- 10 K.H. Dötz und C.G. Kreiter, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 2026.
- 11 H.G. Raubenheimer, S. Lotz, H.W. Viljoen und A.A. Chalmers, *J. Organomet. Chem.*, 152 (1978) 73.
- 12 E.O. Fischer, C.G. Kreiter, H.J. Kollmeier, J. Müller und R.D. Fischer, *J. Organomet. Chem.*, 28 (1971) 237.
- 13 J. Müller und J.A. Connor, *Chem. Ber.*, 102 (1969) 1148.
- 14 C.J. Krüger, J. Coetzer, H.G. Raubenheimer und L. Lotz, *J. Organomet. Chem.*, 142 (1977) 249.
- 15 U. Schubert, P. Friedrich und O. Orama, *J. Organomet. Chem.*, 144 (1978) 175.