

einem μ_4 -Sulfidoliganden überbrückt. Verbindung 3 hat zwei μ_4 -Carbonylliganden und eine kristallographisch bedingte Symmetrieebene, die durch die beiden Molybdänatome, durch RuI und das Schwefelatom verläuft. In 2 ist eine Ru-Ru-Basiskante von einer $\text{Ru}(\text{CO})_3$ -Gruppe überbrückt, während dies in 3 bei beiden Ru-Ru-Basiskanten der Fall ist. Beide Verbindungen enthalten π -gebundene μ_4 -Carbonylliganden, die so angeordnet sind, daß die Kohlenstoffatome Ru_2Mo -Dreiecksflächen des Clusters überbrücken und die Sauerstoffatome an die überbrückenden $\text{Ru}(\text{CO})_3$ -Gruppen gebunden sind. Die C-O-Abstände in diesen Liganden sind groß; sie betragen in 2 1.262(8) und in 3 1.25(1) Å, was für eine deutliche Reduzierung der CO-Bindungsordnung spricht. Diese wird auch durch die IR-Spektren bestätigt, die Banden bei sehr niedrigen Frequenzen für die C-O-Streckschwingungen in 2 (1457 cm^{-1}) und 3 (1453 und 1419 cm^{-1}) zeigen^[2]. Die Beobachtung von zwei IR-Absorptionen für die μ_4 -CO-Liganden in 3 macht deutlich, daß die Schwingungskopplung auch bei vierfach-überbrückenden Carbonylliganden eine wichtige Rolle spielt. Die Verbindungen 2 und 3 können auch über die Reaktion von 1 mit $[\text{Ru}(\text{CO})_5]$ bei 80°C hergestellt werden (Schema 1).

Heterometallkomplexen wird gegenwärtig großes Interesse entgegengebracht^[9]; Erkenntnisse über die Koordinationsverhältnisse und über die Reaktivität^[10] dieser Verbindungen könnten zum Verständnis der Katalyse durch Metalllegierungen beitragen^[11].

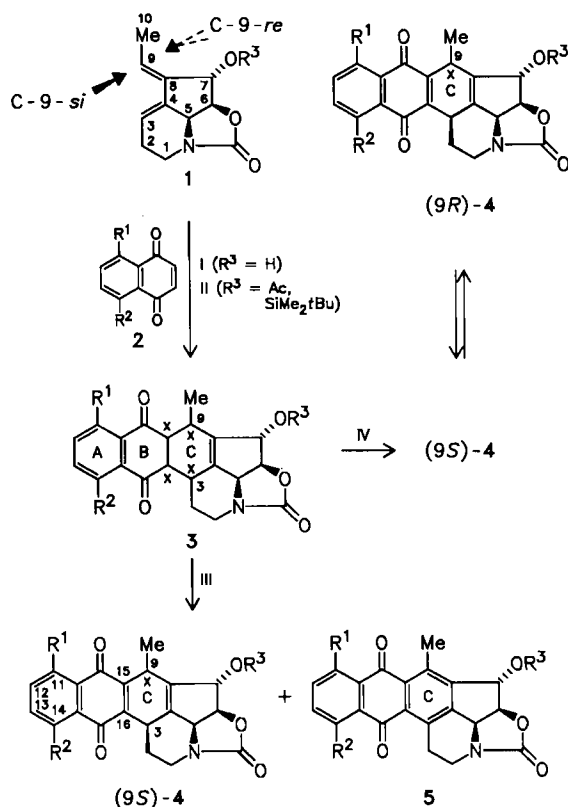
Eingegangen am 16. Februar,
ergänzte Fassung am 27. April 1987 [Z 2105]

Neue Leitstrukturen durch Diels-Alder-Reaktionen von Streptazolin mit Naphthochinonen**

Von S. Grabley, H. Kluge und Hans-Ullrich Hoppe*

Professor Heinz Harnisch zum 60. Geburtstag gewidmet

Ein wichtiges Ziel des heutigen Naturstoffscreenings^[1] sind neuartige Leitstrukturen mit – eventuell nach Derivatisierung – interessanten pharmakologischen Eigenschaften. Durch Diels-Alder-Reaktionen von Naphthochinonen 2 mit Streptazolin 1^[2,3], das erstmals 1981 beschrieben wurde und bei unserem Naturstoffscreening aus verschiedenen Stämmen von *Streptomyces luteogriseus* isoliert werden konnte, ließ sich dieses Ziel erreichen.



Schema 1. Diels-Alder-Reaktion: I: Toluol, 100°C, 4 h. II: AlCl₃ oder TiCl₄, –20 bis 0°C, 30 min. Oxidation: III: Natronlauge, Luftsauerstoff, Raumtemperatur, 15 min. IV: Pyridin, Sauerstoff, wasserfrei, Raumtemperatur, 4 h. a, R¹ = R² = H; b, R¹ = R² = OH; c, R¹ = R² = OAc; d, R¹ = OH, R² = H; R³ = H, Ac, SiMe₂tBu. Darüber hinaus wurden die Reaktionen von Derivaten mit R¹, R² = OMe, OCH₂Ph, R³ = SiMe₃, Glu, Glu-Ac, untersucht. x kennzeichnet die neu gebildeten Chiralitätszentren. Die (unsystematische) Numerierung dient zur Zuordnung der NMR-Signale.

Durch Zentrifugation, Extraktion mit Essigester und anschließende Chromatographie an Kieselgel kann der Metabolit 1 in Ausbeuten von mehr als 300 mg/L aus den Kulturfiltraten erhalten werden, so daß ausreichende Mengen dieses chiralen Diens zur Verfügung stehen. Die neuen Verbindungen 3, 4 und 5 haben im Unterschied zu Strep-

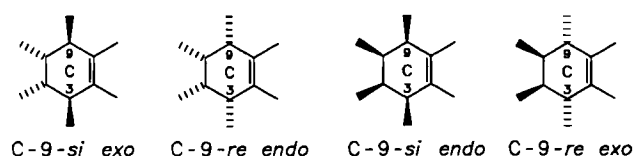
- [1] M. Manassero, M. Sansoni, G. Longoni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 919.
 [2] C. P. Horwitz, D. F. Shriver, *Adv. Organomet. Chem.* 23 (1984) 219.
 [3] P. Brun, G. M. Dawkins, M. Green, A. D. Miles, A. G. Orpen, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 926.
 [4] E. L. Muetterties, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 85 (1976) 451.
 [5] a) E. L. Muetterties, J. Stein, *Chem. Rev.* 79 (1979) 479; b) V. Ponc, *Catal. Rev.-Sci. Eng.* 18 (1978) 151; c) K. Kishi, M. W. Roberts, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 71* (1975) 1715; d) A. Jones, B. D. McNicol, *J. Catal.* 47 (1977) 384; e) P. Biloen, J. N. Helle, W. H. Sachtler, *J. Catal.* 58 (1979) 95; f) H. H. Nijs, P. A. Jacobs, *ibid.* 66 (1980) 401; g) J. A. Rabo, A. P. Risch, M. L. Poutsma, *ibid.* 53 (1978) 295.
 [6] F. Richter, E. Roland, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* 117 (1984) 2429.
 [7] ¹H-NMR (CDCl₃, 298 K). 1: IR (Hexan, cm^{-1}): ν = 2065 vs, 2007 vs, 1989 m, 1977 w, 1890 w (CO); ¹H-NMR: δ = 5.28 (s, 10H). 2: IR (CH₂Cl₂, cm^{-1}): ν = 2082 vs, 2049 s, 2017 vs, 2002 s, sh, 1956 m, 1841 m, 1802 w, 1457 w; ¹H-NMR: δ = 5.67 (s, 5H), 5.03 (s, 5H). – 3: IR (CD₂Cl₂, cm^{-1}): ν = 2090 s, 2073 vs, 2020 vs, 2004 s (sh), 1993 m, 1958 m, 1847 w, 1801 vw, 1453 vw, 1419 vw; ¹H-NMR: δ = 5.72 (s, 5H), 5.23 (s, 5H).
 [8] 2: $\text{Ru}_4\text{Mo}_2\text{SO}_{14}\text{C}_{24}\text{H}_{10}$, monoklin, $P2_1/c$, $a = 16.094(2)$, $b = 11.559(2)$, $c = 17.420(3)$ Å, $\beta = 113.67(1)^\circ$, $Z = 4$, $V = 2968(1)$ Å³, 3202 Reflexe ($I > 3\sigma(I)$), $R = 0.029$, $2\theta_{\text{max}} = 48^\circ$, $T = 296$ K, $\text{MoK}\alpha$. Strukturlösung mit direkten Methoden (MITHRIL). – 3: $\text{Ru}_5\text{Mo}_2\text{SO}_{16}\text{C}_{26}\text{H}_{10} \cdot 0.5 \text{C}_6\text{H}_6$, monoklin, $P2_1/m$, $a = 13.045(3)$, $b = 15.308(4)$, $c = 10.055(1)$ Å, $\beta = 111.79(1)^\circ$, $Z = 2$, $V = 1864(1)$ Å³, 2161 Reflexe ($I > 3\sigma(I)$), $R = 0.040$, $2\theta_{\text{max}} = 48^\circ$, $T = 296$ K, $\text{MoK}\alpha$. Strukturlösung mit direkten Methoden (MITHRIL). – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52314, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
 [9] a) M. I. Bruce, *J. Organomet. Chem.* 257 (1983) 417; b) M. I. Bruce, *ibid.* 242 (1983) 147; c) D. A. Roberts, G. L. Geoffroy in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. Abel: *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 6, Pergamon, Oxford 1982, Kap. 40.
 [10] a) H. Vahrenkamp, *Adv. Organomet. Chem.* 22 (1983) 169; b) H. Vahrenkamp, *Phil. Trans. R. Soc. London A* 308 (1982) 17; c) C. von Schnering, T. Albiez, W. Bernhardt, H. Vahrenkamp, *Angew. Chem.* 98 (1986) 474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 479.
 [11] V. Ponc, *Adv. Catal.* 32 (1983) 149.

[*] Dr. H.-U. Hoppe, Dr. S. Grabley, Dr. H. Kluge
Hoechst Aktiengesellschaft
Postfach 800320, D-6230 Frankfurt am Main 80

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert. Wir danken den Kollegen Dr. Kraemer (Behringwerke), Dr. Raether und Professor Seibert (Hoechst) für die Tests auf Cytotoxizität, antibiotische und andere Wirkungen, Dr. Voelskow (Hoechst) für die mikrobiologischen Arbeiten und Professor Laatsch (Universität Göttingen) für wertvolle Diskussionen.

tazolin 1 auffällige antibiotische und cytotoxische Eigenschaften.

Die thermischen Cycloadditionen zwischen 1 und 2 können entweder bei erhöhter Temperatur (I in Schema 1) oder, wenn die Hydroxygruppen als Acetate oder Silyl-ether geschützt werden, unter Katalyse mit Lewis-Säuren (II) durchgeführt werden. In beiden Fällen sind die Ausbeuten über 90%, und man erhält Gemische von Diels-Alder-Addukten 3, die an Kieselgel bisher nur andeutungsweise, durch analytische HPLC an RP18 jedoch deutlich zu unterscheiden sind. Unter der Annahme eines konzentrierten Mechanismus für die Diels-Alder-Reaktion sind mit den symmetrischen Dienophilen 2a–2c vier Stereoisomere (Schema 2), mit dem unsymmetrischen Juglon 2d dagegen aufgrund der möglichen Regioisomere^[4], acht



Schema 2. Die vier möglichen Konfigurationen im Ring C von 3 unter der Annahme einer konzentrierten Diels-Alder-Reaktion.

Isomere denkbar. Die Reaktionen von 2a, 2b und 2d mit 1 weisen keine ausgeprägte *endo/exo*- bzw. Diastereoseiten-selektivität auf. Man findet drei (fünf bei 2d) Diels-Alder-Addukte, von denen jeweils eines in Abhängigkeit vom eingesetzten Dienophil mehr oder weniger stark überwiegt, wie die ¹H-NMR-Spektren der Gemische zeigen^[5].

Diese Produktvielfalt kommt uns unter dem Gesichtspunkt des Auffindens neuer Leitstrukturen sehr gelegen, allerdings läßt sich die Cycloaddition trotz der elektronisch praktisch gleichartigen Substitution des Diens auch gezielter führen. Bei 2c ist die π -Seiten- oder *endo/exo*-Selektivität deutlich höher, die Anteile der beiden Nebenkomponten sinken jeweils unter 10%. Da wir in 4b, dem Oxidationsprodukt von 3c nach Desacetylierung, die Konfiguration an C-3 durch ¹H-NMR-NOE-Messungen bestimmen konnten, ordnen wir der Hauptkomponente von 3c die *endo*-Konfiguration zu, die sich aus dem Angriff des Dienophils von der C-9-si-Seite auf 1 ergibt (C-9-si *endo* in Schema 2).

Die Oxidation der Verbindungen 3 führt sowohl zu den höher oxidierten Anthrachinonen 5 als auch zu den 1,4-Dihydroanthrachinonen 4, die sich NMR-spektroskopisch eindeutig unterscheiden lassen (Tabelle 1) und an Kieselgel getrennt werden können. Da sich 4 unter den gleichen Bedingungen nicht zu 5 weiter oxidieren läßt, ist 5 kein Folgeprodukt von 4, sondern 4 und 5 werden aus verschiedenen Addukten gebildet.

Nach Verfahren III (Schema 1) wurden alle bisher untersuchten Verbindungen 3 quantitativ oxidiert, wobei das Verhältnis 4 : 5 je nach Substitutionsmuster variiert. Zusätzlich kann durch die Wahl des pH-Werts Epimerisierung an C-9 ausgelöst werden. Die beiden Epimere (9S)-4 und (9R)-4 können wiederum ¹H-NMR-spektroskopisch unterscheiden und an Kieselgel getrennt werden. Durch Vergleich der Konfigurationen der 1,4-Dihydroanthrachinone 4 (siehe oben für 4b) mit den theoretisch möglichen Konfigurationen im Ring C (Schema 2) kann gefolgert werden, daß Verbindungen vom Typ 4 nur aus den Isomeren von 3 entstehen, die aus Angriffen des Dienophils von der C-9-si-Seite auf 1 hervorgegangen sind. Verfahren IV

wurde zur Oxidation von Verbindungen 3 mit hydrolyseempfindlichen Substituenten (R¹, R², R³ = OAc) entwickelt und lieferte bisher – allerdings nicht quantitativ – ausschließlich 1,4-Dihydroanthrachinone 4.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 3a, 4b und 5a (400 MHz, CDCl₃/TMS, verdünnte Lösungen, T = 300 K); (*) = Zuordnung unsicher.

3a, R³ = H: δ = 1.160 (d, 3 H, J(9,10) = 7.1 Hz; H-10), 1.358 (tdd, 1 H, J(1a,2a) = 12, J(1b,2a) = 4.5, J(2a,2b) = -13 Hz; H-2a), 1.957 (d, 1 H, J(15,16) = 7.0 Hz; H-15), 2.03 (br. m, 1 H, J(1b,2b) = 1.5 Hz; H-2b), 2.78 (br. 1 H; 7-OH), 3.06 (m, 1 H, J(1a,1b) = -14.5 Hz; H-1a), 3.06 (m, 1 H, J(3,16) = 4.5 Hz; H-3), 3.09 (dd, 1 H; H-16), 3.17 (br., 1 H; H-9), 3.895 (ddd, 1 H; H-1b), 4.419 (br. d, 1 H, J(5,6) = 6.0 Hz; H-5), 4.708 (d, 1 H; H-6), 4.74 (br., 1 H; H-7), 7.771 (m, 1 H, J(11,12) = 8.0, J(12,13) = 7.4, J(12,14) = 1.5 Hz; H-12 (*)), 7.779 (m, 1 H, J(11,13) = 1.1, J(13,14) = 7.6 Hz; H-13 (*)), 8.014 (m, 1 H, J(11,14) = -0.6 Hz; H-14 (*)), 8.091 (m, 1 H; H-11)

4b, R³ = H: δ = 1.307 (tdd, 1 H, J(1a,2a) = 12.8, J(2a,2b) = -12.6, J(2a,3) = 11.2, J(1b,2a) = 4.5 Hz; H-2a), 1.353 (d, 3 H, J(9,10) = 7.0 Hz; H-10), 2.09 (br., 1 H; 7-OH), 2.532 (dddd, 1 H, J(2b,3) = 4.4, J(1a,2b) = 2.9, J(1b,2b) = 1.7 Hz; H-2b), 3.356 (ddd, 1 H, J(1a,1b) = -14.5 Hz; H-1b), 3.780 (dtd, 1 H, J(3,9) = 4.5, J(3,5) = 0.9 Hz; H-3), 3.918 (qdd, 1 H, J(5,9) = 2.2 Hz; H-9), 4.015 (ddd, 1 H; H-1a), 4.669 (ddt, 1 H, J(5,6) = 6.0, J(5,7) = 1.0 Hz; H-5), 4.834 (d, 1 H; H-6), 4.930 (br., 1 H; H-7), 7.240 (d, 1 H, J(12,13) = 9.5 Hz; H-12 (*)), 7.248 (d, 1 H; H-13 (*)), 12.556 (s, 1 H; OH), 12.640 (s, 1 H; OH). (Die absolute Konfiguration an C-9 wird zur Zeit röntgenographisch bestimmt.)

5a, R³ = H: δ = 2.60 (br., 1 H; 7-OH), 2.845 (d, 3 H, J(2a,10) = 0.6 Hz; H-10), 2.934 (dddd, 1 H, J(2a,2b) = -16.4, J(1a,2a) = 11.8, J(1b,2a) = 8.5 Hz; H-2a), 3.370 (td, 1 H, J(1a,1b) = -12.1, J(1a,2b) = 6.2 Hz; H-1a), 3.750 (ddt, 1 H, J(1b,2b) = 1.0, J(1b,5) = 0.8 Hz; H-1b), 4.479 (ddd, 1 H; H-2b), 4.960 (br. d, 1 H, J(5,6) = 6.1 Hz; H-5), 5.108 (d, 1 H; H-6), 5.436 (br., 1 H; H-7), 7.771 (m, 1 H, J(11,13) = 1.3, J(12,13) = 7.4, J(13,14) = 7.8 Hz; H-13 (*)), 7.781 (m, 1 H, J(11,12) = 7.8, J(12,14) = 1.3 Hz; H-12 (*)), 8.171 (m, 1 H, J(11,14) = 0.6 Hz; H-14 (*)), 8.191 (m, 1 H; H-11)

Fast alle Verbindungen 3, 4 und 5 sind gegen Gram-positive Keime und Hefen wirksam und zum Teil sogar sehr wirksam gegen Protozoen. Cytotoxizität wurde in vitro an Leukämiezellen vom Typ L1210 geprüft. Dabei waren manche Verbindungen ähnlich wirksam wie die Standardverbindung Adriamycin bei vergleichsweise geringer akuter Toxizität bei der Maus. In den Fällen, in denen bei der Synthese Gemische von Stereo- und Regioisomeren entstanden, wurden zunächst die Gemische geprüft. Nur in sehr vielversprechenden Fällen schloß sich eine Trennung durch HPLC an RP18 in Methanol/Wasser an.

Eingegangen am 30. Januar,
veränderte Fassung am 6. April 1987 [Z 2079]

- [1] Chemische Screeningmethoden: a) W. A. König, H. Drautz, H. Zähler, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1384; b) M. Noltemeyer, G. M. Sheldrick, H.-U. Hoppe, A. Zeeck, *J. Antibiot.* 35 (1982) 549.
- [2] Isolierung und Strukturaufklärung: a) H. Drautz, H. Zähler, E. Kupfer, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1752; b) A. Karrer, M. Dobler, *ibid.* 65 (1982) 1432.
- [3] Synthese: a) A. P. Kozikowski, P. Park, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1674; b) *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1763.
- [4] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 876.
- [5] Die verschiedenen Diels-Alder-Addukte 3 lassen sich an den Resonanzen der Methylgruppe an C-9 oder der Hydroxygruppen im Dienophil-Teil unterscheiden: z. B. für 3b: δ (C9-CH₃) = 0.85, 1.1, 1.16 (jeweils d, J = 7.1 Hz); δ (OH) = 11.4–12.2 (6 × s); Intensitäten jeweils ca. 1 : 2 : 1.