

- [8] H. Schmidbaur, S. Strunk, C. E. Zybille, *Chem. Ber.* 116 (1983) 3559.
 [9] Fa. Aldrich.
 [10] H. Schmidbaur, E. Weiß, G. Müller, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 15 (1985) 401, 415.
 [11] G. Müller, *Dissertation*, Technische Universität München 1980.
 [12] **7a** · H₂O: C₁₀H₁₂BBr₂P₃ · H₂O, *M_r* = 417.88; trigonal, Raumgruppe *P*3 (Nr. 143), *a* = *b* = 15.834(1), *c* = 6.583(1) Å, *Z* = 3, ρ_{ber} = 1.456 g cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 44.5 cm⁻¹, *T* = 22°C. 4586 unabhängige Reflexe, davon 3218 „beobachtet“ mit $F_0 \geq 4.0\sigma(F_0)$ (+*h*, +*k*, ±*l*, (sin θ / λ)_{max} = 0.659 Å⁻¹, Enraf-Nonius CAD4, MoK α -Strahlung, λ = 0.71069 Å). Lp- und Absorptionskorrektur, Lösung durch Pattersonmethoden (SHELXS-86); *R* (*R_w*) = 0.041 (0.031), $w = 1/\sigma^2(F_0)$ (anisotrop, CH₃ als starre Gruppen, H an B konstant, SHELX-76). $\Delta\rho_{\text{fin}}$ = +0.85 / -0.88 e/Å³ [14].
 [13] **11a**: C₁₁H₂₈BBr₂P₃, *M_r* = 423.89, orthorhombisch, Raumgruppe *P*2₁2₁2₁ (Nr. 19), *a* = 9.280(1), *b* = 14.954(2), *c* = 12.915(2) Å, *Z* = 4, ρ_{ber} = 1.571 g cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 47.2 cm⁻¹, *T* = -40°C. 2766 unabhängige Reflexe, davon 2380 „beobachtet“ mit $F_0 \geq 4.0\sigma(F_0)$ (+*h*, +*k*, ±*l*, (sin θ / λ)_{max} = 0.572 Å⁻¹, Syntex P2₁). Datenkorrektur und Strukturlösung wie bei **7a** · H₂O [12]. *R* (*R_w*) = 0.061 (0.059), $w = 1/\sigma^2(F_0)$. $\Delta\rho_{\text{fin}}$ = +2.78 / -1.40 e/Å³ [14].
 [14] Für **7a** · H₂O und **11a** wurde die absolute Konfiguration durch Verfeinerung des inversen Koordinatensatzes überprüft. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53250, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
 [15] H. Schmidbaur, W. Wolfsberger, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 4 (1974) 149.

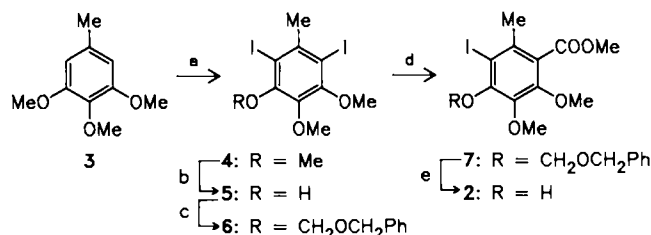
4-Hydroxy-5-iod-2,3-dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester: Der aromatische Teil von Calichemicin γ^1_{1a} ; Synthese, Röntgenstrukturanalyse und Eigenschaften**

Von K. C. Nicolaou*, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg und P. J. Carrol

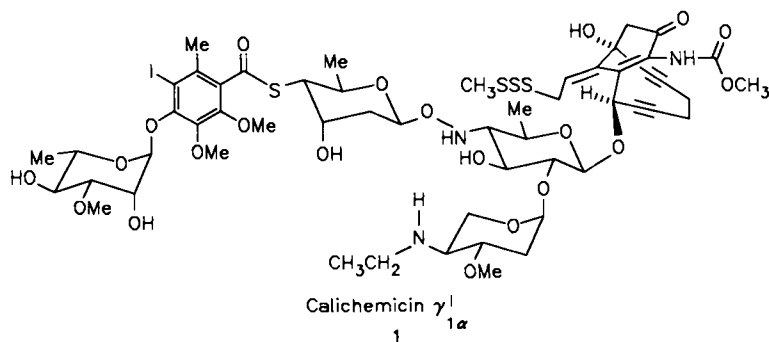
Die Calichemicine, eine neue Klasse biologisch hochaktiver Naturstoffe, wurden kürzlich von einer Arbeitsgruppe bei Lederle isoliert^[1]. Eine der bedeutendsten Verbindungen in dieser Klasse ist Calichemicin γ^1_{1a} aus *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis*. Das biologische Wir-

ksamkeit gegen einige Tier-Tumormodelle; 3. Spaltung doppelsträngiger DNA unter minimaler Spaltung der Einzelstränge^[1,2]. Der hochsubstituierte aromatische Teil dieses wichtigen Biomoleküls bietet interessante synthetische und stereochemische Probleme, und zwar wegen der hohen Substituentenzahl sowie der möglichen Anordnung einiger Teile der Substituenten außerhalb der Ringebene^[11].

Wir berichten nun über a) die erste Synthese dieses Calichemicin γ^1_{1a} -Fragmentes als Methylester **2**, b) die spontane und vollständige Enantiomerenrennung von **2** durch Kristallisation, c) die Röntgenstrukturanalyse beider Enantiomere und d) die Eigenschaften von **2**, einschließlich der als Frequenzverdoppler („second harmonic generation“ (SHG)-Aktivität) zu dienen.



Schema 1. Synthese von Verbindung **2**. Reagentien und Bedingungen: a) 1.1 Äquiv. I₂, 0.56 Äquiv. HIO₄, AcOH, 53°C, 24 h, 93%; b) 6.0 Äquiv. BCl₃, CH₂Cl₂, 25°C, 40 h, 58% (und 13% Regioisomer sowie 12% Dihydroxyverbindung); c) 1.5 Äquiv. PhCH₂OCH₂Cl, 2.0 Äquiv. *i*Pr₂NEt, ClCH₂CH₂Cl, 70°C, 18 h, 100%; d) 0.05 Äquiv. Pd(OAc)₂, 0.05 Äquiv. Ph₂P(CH₂)₃PPh₃, 2.0 Äquiv. Et₃N, CO-Atmosphäre, DMSO/MeOH (2:1), 70°C, 24 h, 45% (und ca. 11% Regioisomer sowie 6% Dimethylester); e) conc. HCl, MeOH, 25°C, 7 h, 89%. - Spektroskopische Daten von Verbindung **2**: ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.42 (s, 1 H, OH), 3.88, 3.87, 3.84 (3 s, je 3 H, OCH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃); ¹³C-NMR (125.0 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 150.4, 149.6, 136.5, 134.0, 121.8, 84.0, 61.3, 61.0, 52.4, 25.2; IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3519 (m), 3040 (w), 3020 (m), 2960 (m), 1730 (s), 1575 (m), 1465 (s), 1428 (m), 1364 (m), 1270 (s), 1234 (m), 1099 (m) cm⁻¹; UV (MeOH): λ_{max} = 214 nm; MS: berechnet für C₁₁H₁₄O₅I [*M* + *H*] 352.9886, gefunden [*M* + *H*]⁺ 352.9848.



kungsspektrum von **1** umfaßt unter anderem: 1. Wirksamkeit im Subpicogramm-Bereich gegen grampositive Bakterien und im biochemischen Induktionstest; 2. sehr hohe

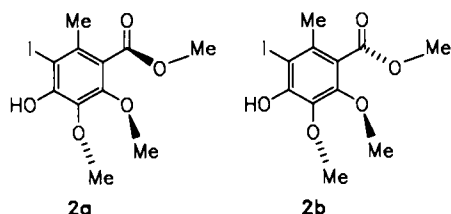
Die Synthese des aromatischen Teilstücks **2** aus 3,4,5-Tri-methoxytoluol **3** ist in Schema 1 skizziert. **3** wurde unter Suzuki-Bedingungen^[3] in 93% Ausbeute zum Diiodid **4** umgesetzt. Dessen selektive Monodemethylierung mit Bortrichlorid führte zu Verbindung **5** (58%), die durch Benzyloxymethylierung unter Standardbedingungen Verbindung **6** in quantitativer Ausbeute ergab. Katalytische Methoxycarbonylierung von **6** lieferte nach dem Verfahren von Dolle et al.^[4] den Benzoesäuremethylester **7** als Hauptprodukt (45% Ausbeute, neben ca. 11% des Regioisomers und 6% Diester). Nach Schutzgruppen-Abspaltung von **7** unter sauren Bedingungen und anschließender Flash-Chromatographie erhielten wir den gewünschten Calichemicin- γ^1_{1a} -Teil **2** in 89% Ausbeute als kristallinen Feststoff. Umkristallisieren aus Chloroform-Petrolether ergab farblose monokline Kristalle, *Fp* = 134–135°C.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, T. Ebata, N. A. Stylianides, R. D. Groneberg, P. J. Carrol
 Department of Chemistry, University of Pennsylvania
 Philadelphia, PA 19104 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den Lederle Laboratories, Pearl River, NY, und der University of Pennsylvania gefördert. Wir danken Dr. May Lee und Dr. Ying Lee (Lederle Laboratories), Dr. David Eaton (Du Pont de Nemours, Experimental Station, Wilmington, DE), Dr. J. C. Huffman (Indiana University), Prof. Jay Siegel (University of California, San Diego) und Prof. Kurt Mislow (Princeton University) für stimulierende und wertvolle Diskussionen. Außerdem danken wir Dr. George Furst und John Dykins aus unserem Department für die hervorragende Unterstützung bei der NMR- und Massenspektroskopie sowie für ihre nützlichen Ratschläge.

Die spektroskopischen Daten von authentischem **2**, das durch Abbau von Calichecicin γ_{1a} **1** erhalten wurde, stimmen mit denen des Syntheseprodukts (siehe Schema 1) überein^[5].

Wenn man in **2** als Chiralitätselemente nur die drei Achsen C1-COOMe, C2-OMe und C3-OMe betrachtet (unter der Annahme, daß der Hydroxywasserstoff in der Ebene des Benzolringes liegt und mit dem Sauerstoff an C-3 eine Wasserstoffbrücke bildet), könnten vier Diastereomerenpaare entstehen. Von diesen Diastereomerenpaaren brauchen nur **2a** und **2b** (siehe Schema 2) berücksichtigt zu



Schema 2. Die beiden plausiblen Diastereomerenpaare von **2** (Enantiomere nicht gezeichnet).

werden^[6]. Nach MM2-Berechnungen (MacroModel)^[7] liegen **2a** und **2b** energetisch recht nahe beieinander. Um die räumliche Anordnung aufzuklären, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **2** durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die nach Schema 1 erhaltenen Kristalle interessanterweise eine statistische Mischung aus zwei Typen waren^[8]: Es handelte sich um die beiden reinen Enantiomere von **2a**. Tabelle 1 faßt die Ergebnisse von zwei Strukturbe-

Tabelle 1. Zusammenfassung der Röntgenstrukturanalyse-Parameter [a].

Kristall Nr.	I	II
Gemessene Reflexe	2654	2702
Zur Verfeinerung verwendete Reflexe [$F_o^2 > 3\sigma(F_o^2)$]	2232	2223
c_1	102.7	93.2
c_2	174.3	166.0
R, R_w ((<i>R,R,R</i>)- 2a)	0.023, 0.028	0.030, 0.036 [b]
R, R_w ((<i>S,S,S</i>)- 2a)	0.027, 0.032 [b]	0.019, 0.023

[a] Datensammlung mit Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer. $C_{11}H_{13}O_5I$, $M_r = 352.13$, monoklin, $P2_1$, $a = 8.568(2)$, $b = 6.189(2)$, $c = 12.375(5)$ Å, $\beta = 99.68(3)^\circ$, $V = 646.9$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber}} = 1.808$ g cm⁻³, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.071073$ Å, $\mu = 24.5$ cm⁻¹. Datenerfassung für die Reflexionsklassen hkl , hkl , hkl und hkl , um Friedel-Paare von monoklinen Daten zu erhalten. Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Berücksichtigung anomaler Dispersionsterme bei den Streufaktoren. Korrektur um Lorentz- und Polarisationsseffekte, numerische Absorptionskorrektur. Strukturlösung mit Patterson-Methoden und nachfolgenden gewichteten Fourier-Synthesen. Wasserstoffatome durch sukzessive Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert, aber nicht verfeinert. Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (Vollmatrix) zur Minimierung von $\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$ mit $w = 1/(1 + [(F_o - c_1)/c_1]^2)$. Alle untersuchten Kristalle wiesen ein azentrisches Kristallgitter auf. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (England), unter Angabe des Zeitschriftenzitats angefordert werden. [b] Mit der Struktur des jeweils enantiomeren Moleküls sind die Daten nicht so gut vereinbar, wie die R - und R_w -Werte zeigen.

stimmungen zusammen. Kristall I enthielt das (*R,R,R*)- und Kristall II das (*S,S,S*)-Enantiomer von **2a**, wie aus den R - und R_w -Werten hervorgeht. Abbildung 1 zeigt die Enantiomere (*R,R,R*)-**2a** und (*S,S,S*)-**2a**, Abbildung 2 die Elementarzelle von (*R,R,R*)-**2a**.

Im Kristallgitter sind die Moleküle derart in parallelen Reihen angeordnet, daß die Carbonylgruppe des einen Moleküls der freien Hydroxygruppe des nächsten Mole-

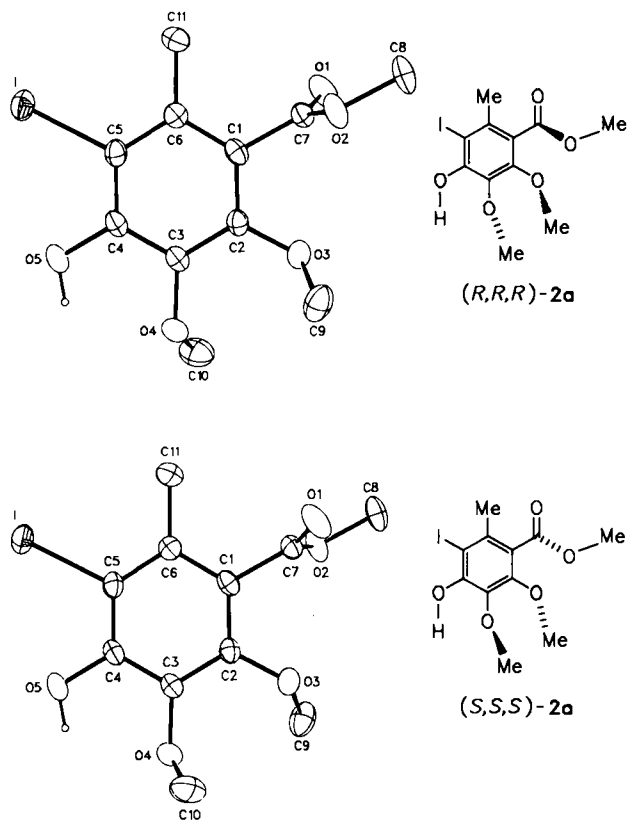


Abb. 1. Struktur von (*R,R,R*)-**2a** und (*S,S,S*)-**2a** im Kristall (links: ORTEP, rechts: schematische Formelzeichnung). Wasserstoffbindungen, intermolekular: O5...O1 2.757 Å, O5-HO5 0.885 Å, HO5...O1 2.045 Å, \angle O5-HO5...O1 140.3°; intramolekular: HO5...O4 2.240 Å, \angle O5-HO5...O4 114.9°. Der Teil O4-C3-C4-O5-HO5 ist planar (maximale Abweichung 0.02 Å). - Torsionswinkel [°]: C2-C1-C7-O1 101.0(4), C3-C2-O3-C9 -65.2(5), C6-C1-C7-O1 -76.4(4), C2-C3-O4-C10 -72.0(5), C2-C1-C7-O2 -80.1(4), C4-C3-O4-C10 108.8(4), C6-C1-C7-O2 102.5(4), C3-C4-O5-HO5 3.2(5), C1-C2-O3-C9 119.2(4), C5-C4-O5-HO5 -179.3(3).

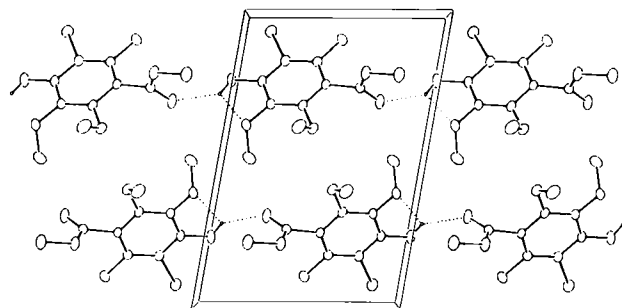


Abb. 2. Elementarzelle von (*R,R,R*)-**2a** (ORTEP).

küls benachbart ist. Der Hydroxywasserstoff ist a) an einer schwachen intermolekularen Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoff (O-1) eines Nachbarmoleküls beteiligt und b) an einer schwachen intramolekularen Wechselwirkung mit dem Methoxysauerstoff O-4.

Messungen an methanolischen Lösungen einzelner Kristalle von **2a** zeigten keine optische Drehung, ein Hinweis auf eine Racemisierung in Lösung. Anscheinend beruht die beobachtete spontane Enantiomerentrennung beim Kristallisieren auf besonderen Packungskräften.

Durch die Beobachtung, daß das Kristallgitter von Verbindung **2** azentrisch ist, und durch die Donor-Acceptor-Substituenten am aromatischen System wurden wir ermutigt, die SHG-Aktivität^[9] dieser Verbindung zu untersu-

chen. Tatsächlich betrug die SHG-Aktivität von **2** ca. 50% der von Harnstoff^[10]. Das hochsubstituierte aromatische System **2** repräsentiert eine neue Basis für die Entwicklung SHG-aktiver Materialien und könnte die Herstellung noch wirksamerer Verbindungen durch Variation der Ringsubstituenten ermöglichen.

Fazit: Wir haben einen kurzen und effizienten Syntheseweg zum aromatischen Teilstück **2** von Calichemicin γ_{1a} **1** entwickelt. **2** kristallisiert spontan in Form der reinen Enantiomere (*S,S,S*)-**2a** und (*R,R,R*)-**2a**. Das azentrische Kristallgitter enthält parallele Reihen von Molekülen in „Kopf-Schwanz“-Anordnung; der phenolische Wasserstoff ist zugleich an einer intra- und einer intermolekularen Wasserstoffbrücke beteiligt. Verbindungen dieser Klasse lassen beträchtliche SHG-Aktivitäten erwarten.

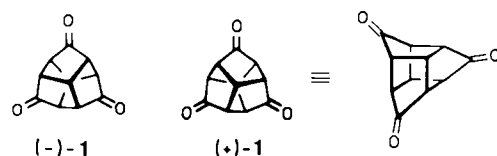
Eingegangen am 23. März 1988 [Z 2675]

- [1] M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 3464; M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **109** (1987) 3466.
- [2] Über eine ähnliche Verbindungsklasse, die Esperamicine, hat eine Arbeitsgruppe bei Bristol-Myers berichtet: J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 3461; J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.* **109** (1987) 3462.
- [3] H. Suzuki, *Org. Synth.* **51** (1971) 94.
- [4] R. E. Dolle, S. J. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 904.
- [5] Wir danken Dr. May Lee (Lederle Laboratories) für diese Spektren.
- [6] Bei den beiden anderen Diastereomerenpaaren – mit *syn*-Orientierung der Methylgruppen an C-2 und C-3 – traten starke nichtbindende Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Methylgruppen auf.
- [7] Wir danken Prof. W. C. Still (Columbia University), daß er uns dieses Programm zugänglich machte.
- [8] Interessante Beispiele und Diskussionen zum Thema der spontanen Enantiomerentrennung: a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen: *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York 1981, zit. Lit.; b) R. E. Pincok, K. R. Wilson, *J. Chem. Educ.* **50** (1973) 455, zit. Lit.; c) E. Havinga, *Biochem. Biophys. Acta* **13** (1954) 171; d) I. Bernal, W. Ries, H. Brunner, D. K. Rastogi, *J. Organomet. Chem.* **290** (1985) 353; e) I. Bernal (University of Houston), persönliche Mitteilung; f) J. Shaeffer (University of British Columbia), persönliche Mitteilung.
- [9] D. J. Williams, *Angew. Chem.* **96** (1984) 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 690, zit. Lit.
- [10] Wir danken Dr. David Eaton (Du Pont de Nemours, Experimental Station, Wilmington, DE) für diese Ergebnisse. Diese Messungen wurden mit pulverförmigem **2** durchgeführt; die Korngröße des verwendeten Harnstoffs betrug 250 μm . Die Phasenanpassung wurde noch nicht untersucht.
- [11] Studien über den cyclischen Endiin-Teil von **1**: K. C. Nicolaou, G. Zucarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4866.

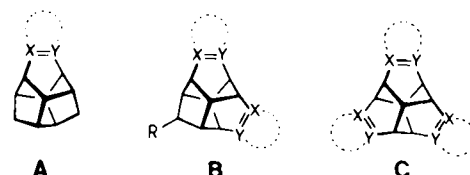
Funktionalisierte, enantiomerenreine [2.1.1]-, [2.2.1]- und [2.2.2]-Triblattane**

Von Hermann Müller, Johann-Peter Melder, Wolf-Dieter Fessner, Dieter Hunkler, Hans Fritz und Horst Prinzbach*

Für das gyrochirale, D_3 -symmetrische Trishomocubantion **1** haben wir eine leistungsfähige Synthese und Racemattrennung ausgearbeitet^[1]. Zu den mit **1** angepeilten

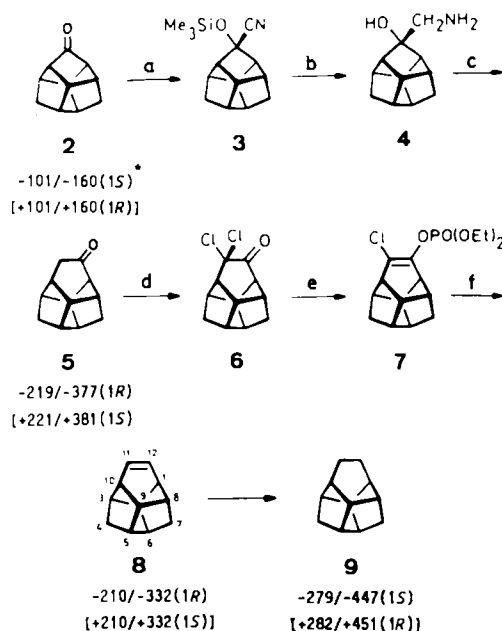


präparativen Zielen gehören neben den bereits realisierten D_3 -symmetrischen 1,4,7-Trisoxomethylen- und 1,4,7-Trispiro-Derivaten^[1] sowie 1,4,7-Triscarbokationen^[2] auch unterschiedlich funktionalisierte sowie unterschiedlich (hetero)benzoid anellierte [2.1.1]- (**A**), [2.2.1]- (**B**) und [2.2.2]-Triblattane (**C**)^[3,4]. Derartige Gerüste interessieren unter



anderem als Syntheseintermediate, wegen der intramolekularen Wechselwirkungen^[5] zwischen ihren charakteristisch orientierten X=Y-Chromophoren, wegen ihrer chir optischen Eigenschaften^[3] und wegen ihrer potentiellen Qualität als „Chirality“. Für prototypische, enantiomerenreine A-, B- und C-Gerüste mit homonuclearen X=Y-Einheiten (HC=CH, C₆H₄) stellen wir hier leistungsfähige Synthesen vor. Über Analysen ihrer Photoelektronen- und optischen Rotationsdispersionspektren, Röntgenstrukturanalysen^[6], präparative Ausweitungen (z. B.: X=Y=C=N; R=CO₂H, NH₂) sowie präparative/analytische Anwendungen wird getrennt berichtet werden^[7].

Bei der Synthese des C_2 -symmetrischen Dimethanotwistens *rac*-**8** aus dem [1.1.1]-Keton *rac*-**2**^[8] (Schema 1) wurden im Hinblick auf die Problematik doppelter und dreifacher Funktionalisierung von **10** bzw. **1** mehrere Standardmethoden der Homologisierung und Olefinierung getestet. Die Ringerweiterung von **2** zum [2.1.1]-Keton **5** (nach



Schema 1. Bei den hier und in den anderen Schemata angegebenen Zahlen handelt es sich um spezifische Drehwerte der reinen Enantiomere, gemessen bei $\lambda = 587 \text{ nm}$ in Cyclohexan bzw. Chloroform (**10**, **17**).

* Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. H. Müller, Dipl.-Chem. J.-P. Melder, Dr. W.-D. Fessner, Dr. D. Hunkler, Prof. Dr. H. Fritz
Chemisches Laboratorium der Universität,
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG gefördert.