

Schema 1.

siert. Nach diesem Prinzip wurde eine Reihe von Makrocyclen alkyliert (Tabelle 1). Die Anwendung dieser Methode auf weniger symmetrische Aza-Makrocyclen (z. B. Isocyclam (3322)) führte zu einer Mischung von Regioisomeren, die mit den üblichen Techniken nur schwer getrennt werden können; die Methode ist daher besser für symmetrische Makrocyclen geeignet.

Tabelle 1. Mono-N-Funktionalisierung von Tetraaza-Makrocyclen 1.

I	n	m	R	X	Ausb. [%]	$\delta(^1\text{H})$ [a]	m/z (M^+)
Cyclen (2222)	2	2	C_6H_5	Br	90	3.7	262
			C_6H_5	OH	80		
Cyclam (2323)	2	3	C_6H_5	Br	96	3.6	290
			C_6H_5	OH	92		
			$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$	Br	80	3.1	240
			$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$	OH	75		
			$\text{HC}\equiv\text{C}$	Br	92		
			$\text{HC}\equiv\text{C}$	OH	83	3.5	238
			Fc [b]	Cl	80		
			Fc [b]	OH	85	3.6	384
			$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	Br	86	[c]	304
			$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$	Br	75	[c]	318
			$n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$	Br	75	[c]	368
„3333“	3	3	C_6H_5	Br	90	3.5	318
			C_6H_5	OH	80		
„3434“	3	4	C_6H_5	Br	93	3.5	346

[a] Signal der exocyclischen N-CH_2 -Gruppe. [b] Fc = Ferrocenyl. [c] Vom Signal der endocyclischen N-CH_2 -Gruppe überlagert.

Dieses einfach durchzuführende Verfahren ist somit eine leistungsfähige Strategie zur Synthese mono-N-funktionalisierter Tetraaza-Makrocyclen.

Experimentelles

Allgemeines Verfahren: Der in trockenem Toluol (30 mL) gelöste Tetraaza-Makrocyclen 1 (1.0 mmol) wurde unter Rückfluß mit Hexamethylphosphoristriamid (1.0 mmol) erhitzt, bis die Dimethylamin-Entwicklung beendet war. Nachdem die auf 0–5 °C abgekühlte Lösung mit einem Überschuß von CCl_4 versetzt wurde, schied sich ein weißer Feststoff ab. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das verbliebene rohe Phosphoniumsalz 2 in 2 N NaOH (5 mL) aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde mit CHCl_3 (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der rohe phosphorylierte Tetraaza-Makrocyclen 3 war für die nachfolgenden Reaktionen genügend rein [4].

5: Eine Lösung von 3 in 20 mL trockenem Dimethylformamid (DMF) wurde mit einem Überschuß von trockenem Na_2CO_3 versetzt und auf 100 °C erhitzt. Das Alkylierungsreagens wurde mit einer Spritze zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei 100 °C gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 3 N HCl (10 mL) aufgenommen und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Der pH-Wert wurde mit NaOH-Plättchen auf 12 eingestellt. Nach Extraktion mit CHCl_3 wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der reine mono-N-alkylierte Tetraaza-Makrocyclen 5 wurde im allgemeinen als öliges Rückstand erhalten.

Modifiziertes Verfahren: Direkte Alkylierung des Phosphoniumsalzes 2: 2 wurde mit einer Lösung des entsprechenden Alkohols (1 mmol) in DMF umgesetzt (Schema 1). Das Lösungsmittel wurde entfernt und durch trockenes DMF (20 mL) ersetzt. Nach Zugabe von Na_2CO_3 im Überschuß wird die Lösung 2 h auf 100 °C erhitzt und anschließend wie oben aufgearbeitet. Alle mono-N-alkylierten Tetramine lieferten zufriedenstellende IR-, MS- und ^1H -NMR-Daten.

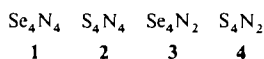
Eingegangen am 12. November 1990 [Z 4277]

- a) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3364; b) T. A. Kaden in F. Vögtle, F. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry, Vol. III*, Springer, Berlin 1984, S. 157; c) I. M. Helps, D. Parker, T. R. Morphy, J. Chapman, *Tetrahedron* 45 (1989) 219.
- a) T. J. Atkins, J. E. Richman, *Tetrahedron Lett.* 52 (1978) 5149; b) J. E. Richman, J. J. Kubala, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 749; c) J. E. Richman, R. B. Flay, O. D. Gupta, *ACS Symp. Ser.* 171 (1981) 271; d) J. M. Dupart, A. Grand, J. G. Riess, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1167; e) F. Bouvier, J. M. Dupart, A. Grand, J. G. Riess, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 2090.
- H. Handel, H. Chaumeil, Europäisches Pat. 88400839.2. (1988). CNRS.
- Das P=O-Derivat von „3434“ zeigt ein ^{31}P -NMR-Signal bei $\delta = -18.4$, andere phosphorylierte Makrocyclen sind in [2c] aufgeführt.

Se_4N_2 , ein neues Selenitrid

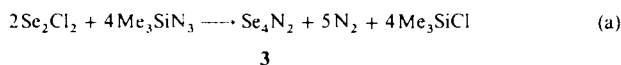
Von Kurt Dehnicke*, Fritjof Schmock, Klaus F. Köhler und Gernot Frenking

Unter den binären Nitriden des Selen ist bis heute nur das hochexplosive Tetraselentetranitrid 1 bekannt^[1], dessen Kristallstrukturanalyse^[2] starke intermolekulare $\text{Se} \cdots \text{N}$ -Kontakte zwischen den Käfigmolekülen erkennen läßt, die seine Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln verständlich machen. Diese Eigenschaften schränken seine Anwendung als präparativ nützliches Reagens im Gegensatz zu der des gut untersuchten Tetraschwefeltetranitrids 2^[3] sehr stark ein. Es sind daher nur wenige Reaktionen mit 1 bekannt^[4–7].



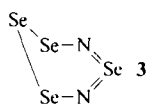
* Prof. Dr. K. Dehnicke, F. Schmock, Dipl.-Chem. K. F. Köhler, Prof. Dr. G. Frenking
Fachbereich Chemie der Universität
Hans Meerwein-Straße, W-3550 Marburg.

Auf der Suche nach weniger empfindlichen Selenitriden fanden wir in der Umsetzung von Diselendichlorid mit Trimethylsilylazid in Dichlormethan einen Zugang zu dem bisher unbekannten Tetraselendinitrid **3** [Gl. (a)]. **3** entsteht



nahezu quantitativ als schwarzes, feinkristallines Pulver, dessen thermische und mechanische Stabilität bei weitem größer als die von **1** ist. Bei Raumtemperatur läßt es sich bequem handhaben, erst beim Erwärmen auf 80 °C zersetzt es sich unter Explosion, ebenso beim Schlag mit dem Hammer. Diese Eigenschaften sind etwa vergleichbar mit denen von **2**^[3]. Im Gegensatz zu dem hydrolyseunempfindlichen **1**^[1] zersetzt sich **3** an feuchter Luft langsam unter Disproportionierung, wobei neben rotem Se₈ Ammoniumhydrogenselenit gebildet wird.

Das IR-Spektrum von **3** zeigt eine Bandenfolge, die der des auch kristallographisch charakterisierten Tetraschwefel-dinitrids **4** entspricht^[8,9], so daß wir eine analoge Molekülstruktur mit C_s-Symmetrie annehmen.



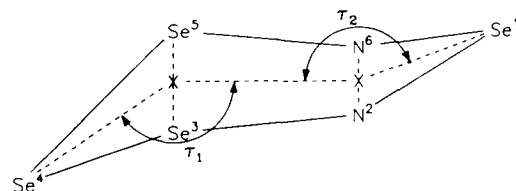
Nach den irreduziblen Darstellungen erfordert dieses Modell zwölf IR-aktive Grundschnwingungen, von denen sieben der Rasse A' und fünf der Rasse A'' angehören. Von diesen sind sechs Valenzschwingungen (3 A', 3 A'') und fünf Deformationsschwingungen^[10]. Unter der Annahme zufälliger Entartung der Deformationsschwingung bei 281 cm⁻¹, die durch die ab-initio-Rechnung gestützt wird, ist diese Erwartung erfüllt (Tabelle 1). Im Einklang mit den unterschiedlichen Bindungsordnungen Se = N und Se-N treten zwei Paare von Valenzschwingungen bei 828 und 792 cm⁻¹ sowie bei 584 und 571/554 cm⁻¹ auf, von denen die A''-Bande durch Fermi-Resonanz mit der Deformationsschwingung bei 281 cm⁻¹ in ein Dublett aufspaltet. Dieser Befund korreliert auch gut mit dem IR-Spektrum von **1**, in dem die Se-N-Bindungsordnung 1.5 beträgt und die beiden frequenzhöchsten Valenzschwingungen bei 800 und 788 cm⁻¹ liegen^[11]. Die beiden im IR-Spektrum von **3** folgenden Banden bei 352 und 325 cm⁻¹ lassen sich dann zwanglos den beiden Se-Se-Valenzschwingungen zuordnen.

Tabelle 1. Berechnete (3-21G*) und beobachtete Schwingungsfrequenzen (cm⁻¹), berechnete Intensitäten [km mol⁻¹] sowie Zuordnungen für Se₄N₂ (C_s-Symmetrie)

3-21G*			Experimentell		Schwingung
v	Rasse	Int.	v	Int.	
96	A'	1	105	vw	δ(SeSeSe)
120	A''	11	126	st	
155	A'	1	169	st	
238	A''	1	244	st	δ(SeNSe)
290	A'	1	281	vst	
290	A'	9			
311	A''	23	325	m	v _{as} (SeSe ₂)
366	A'	7	352	sh, w	v _s (SeSe ₂)
515	A''	73	554	st	v _{as} (Se-N)
			571		
572	A'	45	584	m	v _s (Se-N)
1055	A'	24	792	w	v _s (SeN ₂)
1068	A''	122	828	st	v _{as} (SeN ₂)

Diese Deutung wird durch die mit dem 3-21G*-Allelektronen-Basisatz^[12] durchgeführte ab-initio-Rechnung^[13] bestätigt (Tabelle 1). Mit Ausnahme der beiden frequenzhöchsten Schwingungen ist die Übereinstimmung mit den experimentellen Daten zufriedenstellend. Die Abweichungen beruhen sowohl auf der harmonischen Näherung, mit der die Rechnung zusätzlich zu den Näherungen an die Schrödingergleichung behaftet sind, als auch auf der Nichtberücksichtigung starker intermolekularer Wechselwirkungen, wie sie auch durch die geringe Löslichkeit von **3** zum Ausdruck kommt.

Die Geometrieoptimierung an **3**, die sowohl mit dem 3-21G*-Programm als auch mit einem effektiven Core-Potential^[12] ausgeführt wurde, ergibt eine sesselförmige Struktur mit C_s-Symmetrie (Abb. 1), die der des valenzisomeren



	3-21G*	LANL1DZ+P
Se ¹ -N ²	168.1	167.2
N ² -Se ³	182.6	181.8
Se ³ -Se ⁴	235.1	236.3
<N ² SeN ⁶	119.1	118.4
<Se ³ Se ⁴ Se ⁵	99.0	99.5
τ ₁	121.9	123.1
τ ₂	175.8	176.1
E _{tot}	-9699.4622	-144.8618

Abb. 1. Optimierte Geometrie von **3**: Bindungslängen in pm, -winkel in Grad, Gesamtenergie E_{tot} in Hartree.

4^[9,14] sehr ähnelt. Die Abknickung der SeN₂-Einheit ist mit τ₂ = 176° sehr gering (**4**: 177°^[14]). Der Knickwinkel τ₁ wird für **3** mit 121.9° bzw. 123.1° etwas kleiner berechnet als für **4** (124.2° bzw. 125.0°^[14]). Die Rechnungen ergeben auch zwei kurze Se-N- (≈ 168 pm) und zwei langen Se-N-Abstände (≈ 182 pm), was Doppel- und Einfachbindungen entspricht^[11].

Arbeitsvorschrift

Zu einer auf -30 °C gekühlten Lösung von 1.64 g Diselendichlorid in 20 mL trockenem Dichlormethan tropft man unter gelegentlichem Umschwenken eine Lösung von 1.70 g Trimethylsilylazid in 10 mL Dichlormethan. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen, filtriert den schwarzen, feinen Niederschlag unter trockenem Stickstoff, wäscht mit Dichlormethan und trocknet im Vakuum. Ausbeute 1.14 g (92%). **Vorsicht!** Explodiert beim Erhitzen auf 80 °C und bei starker mechanischer Beanspruchung.

Eingegangen am 30. November 1990 [Z 4304]

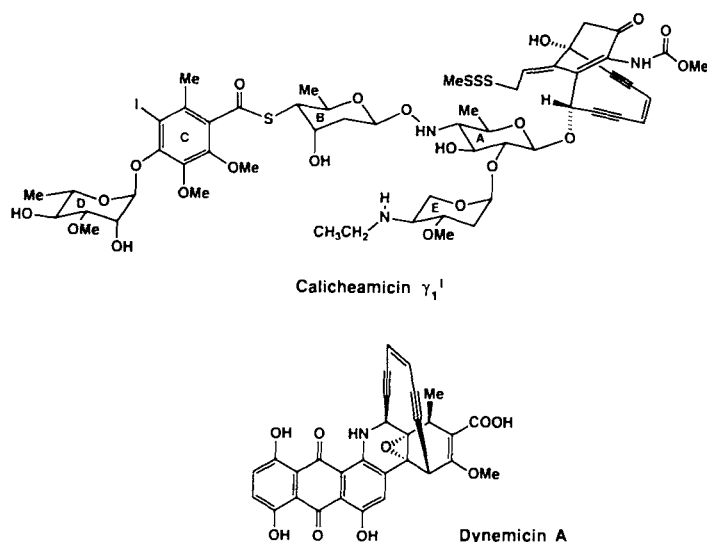
- [1] *Gmelin Handbuch der anorganischen Chemie, Selenium, Suppl. Vol. B1, 8. Aufl.*, Springer, Berlin 1981.
- [2] H. Bärnighausen, T. von Volkmann, J. Jander, *Acta Crystallogr.* **21** (1966) 571.
- [3] *Gmelin Handbuch der anorganischen Chemie, Sulfur-Nitrogen Compounds, Part 2, 8. Aufl.*, Springer, Berlin 1985.
- [4] J. Adel, A. El-Kholi, W. Willing, U. Müller, K. Dehnicke, *Chimia* **42** (1988) 70.
- [5] J. Adel, K. Dehnicke, *Chimia* **42** (1988) 413.

- [6] P. F. Kelly, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 408.
 [7] I. P. Parkin, J. D. Woollins, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1990, 925.
 [8] R. W. H. Small, A. J. Banister, Z. V. Hauptman, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1981, 2188.
 [9] T. Chivers, P. W. Coddling, W. G. Laidlaw, S. W. Liblong, R. T. Oakley, M. Trsic, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1186.
 [10] J. Weidlein, U. Müller, K. Dehnicke: *Schwingungsspektroskopie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1988.
 [11] J. Adel, C. Ergezinger, R. Figge, K. Dehnicke, *Z. Naturforsch. B* 43 (1988) 639.
 [12] Für N wurde in allen Rechnungen der Standard-Dunning/Huzinaga-Split-Valence-3s2p-Basisatz benutzt; T. H. Dunning, P. J. Hay in H. F. Schaefer III (Hrsg.): *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum, New York 1976, S. 1 - 28. Bei den Allelektronenrechnungen wurde für Se der Huzinaga-Basisatz (4333 433,4) aufgespalten zu (43321,4321/41*), mit einem Exponenten von 0.338 für den Satz von sechs d-Polarisationsfunktionen. Die mit LANL1DZ + P bezeichneten Rechnungen umfassen das in Gaussian 88 implementierte LANL1DZ effektive Core-Potential mit einem Double-Zeta-Basisatz für die Valenzelektronen; W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 284, sowie einem zusätzlichen Satz von d-Polarisationsfunktion am Se mit einem Exponenten von 0.338.
 [13] Die Rechnungen wurde mit dem Programm Gaussian 88 durchgeführt: M. J. Frisch, M. Head-Gordon, H. B. Schlegel, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, D. J. DeFrees, D. J. Fox, R. A. Whiteside, R. Senger, C. F. Melius, J. Baker, R. Martin, L. R. Kahn, J. J. P. Stewart, E. M. Fluder, S. Topiol, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA (USA) 1988.
 [14] K. F. Köhler, G. Frenking, unveröffentlicht.

Synthesestrategien zur Kupplung des Calicheamicin-Oligosaccharids mit Aglyconen; die Synthese von Dynemicin-A-Calicheamicin-Hybridverbindungen**

Von K. C. Nicolaou*, E. P. Schreiner und W. Stahl

Bei unseren Untersuchungen über Endiin-Antibiotika^[1-3] gelang uns die Totalsynthese^[4] des Oligosaccharid-Fragments von Calicheamicin γ_1^1 und die Synthese^[5] einer Reihe von Modellen für Dynemicin A. Für eine Totalsynthese von

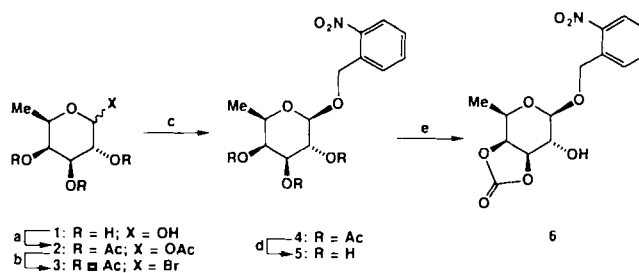


[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Dr. W. Stahl
 Department of Chemistry
 Research Institute of Scripps Clinic
 10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
 und
 Department of Chemistry
 University of California, San Diego
 La Jolla, CA 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA) und der National Science Foundation (USA) gefördert. W. S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium (1990/1991).

Calicheamicin γ_1^1 ist entscheidend, daß die stereoselektive Kupplung von Oligosaccharid- und Aglycon-Fragment unter schonenden Bedingungen verläuft, damit die empfindlichen funktionellen Gruppen erhalten bleiben. Hier berichten wir a) über Synthesestrategien für die stereoselektive Kupplung des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharids mit Aglycon-Fragmenten und b) über die Synthese einer neuartigen Calicheamicin- γ_1^1 -Dynemicin-A-Hybridverbindung.

Um eine mögliche Strategie für die stereoselektive Kupplung des Calicheamicin- γ_1^1 -Oligosaccharids mit Aglycon-Fragmenten zu testen, wurde die Modellverbindung **18** dargestellt (Schema 2). Die erforderliche intermediäre Schlüsselverbindung **6** wurde aus D-Fucose entsprechend Schema 1 synthetisiert. D-Fucose **1** wurde zum Tetraacetat **2** umge-



Schema 1. Synthese der Zwischenstufe **6**; Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 6.0 Äquiv. Ac_2O , 8.0 Äquiv. NEt_3 , 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) kat.; CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h, 98%; b) HBr (30%) in HOAc , 0 °C, 0.5 h; c) 1.3 Äquiv. $\text{HOBr}\cdot\text{NO}_2$, 1.3 Äquiv. AgCO_3 , 3 Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 25 °C, 16 h, 65% aus **2**; d) NaOMe kat., MeOH , 25 °C, 3 h, 95%; e) 2.5 Äquiv. CDI, MeCN , Rückfluß, 2 h, 90%.

setzt, welches in das anomere Bromid **3** überführt wurde. Durch Glycosylierung mit *o*-Nitrobenzylalkohol wurde **4** erhalten (63% Gesamtausbeute). Desacetylierung von **4** ergab **5**, welches mit Carbonyldiimidazol (CDI) selektiv zu **6** reagierte (86% Gesamtausbeute).

Die Kupplung des Intermediats **6**^[6] mit dem Glycosylfluorid **7**^[7] (Schema 2) unter Verwendung eines $\text{AgClO}_4/\text{SnCl}_2$ -Katalysators führte stereoselektiv zum Disaccharid **8** als Hauptanomer (80% Ausbeute; Anomerenverhältnis ca. 5:1). Nach der chromatographischen Reinigung von **8**, Entfernung der Carbonat-Schutzgruppe ($\text{NaH}/\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 90%) und Umsetzung mit $n\text{Bu}_3\text{SnO}\cdot\text{Br}_2$ ^[8] erhielt man über die Zwischenstufe **9** das Hydroxyketon **10** (65% Ausbeute, plus 17% **9**). Die Oximbildung mit *O*-Benzylhydroxylamin in saurem Medium ergab **11** (90%, einziges Konstitutionsisomer mit nicht geklärter Stereochemie), welches unter Standardbedingungen zu **12** silyliert wurde (90%). Photolytische Abspaltung^[9] der *o*-Nitrobenzylgruppe von **12** ($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 15 min) führte in 95% Ausbeute zum Lactol **13**, das mit $\text{NaH}/\text{Cl}_3\text{CC}\equiv\text{N}$ ^[10] in CH_2Cl_2 (2 h, 25 °C) in 98% Ausbeute zum α -Trichloracetimidat **14** reagierte. Die Umsetzung von **14** mit Benzylalkohol nach R. R. Schmidt^[10] ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -60 °C \rightarrow -30 °C) lieferte stereoselektiv das β -Glycosid **15** (79% Ausbeute) und sein Anomer (16%, chromatographisch getrennt; $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, C_6D_6 ; **15**: $J_{1,2} = 6.5$ Hz; *epi-15*: $J_{1,2} = 2.4$ Hz). Behandelte man das Lactol **13** dagegen mit Diethylaminschwefeltrifluorid (DAST), so wurde das Glycosylfluorid **13a** gebildet (90% Ausbeute, ca. 1:1-Anomerenverhältnis). Dieses reagierte mit Benzylalkohol in Gegenwart von Silbersilicat/ SnCl_2 ^[11] in 85% Ausbeute zum β -Glycosid **15** und seinem Anomer (ca. 1:1-Anomerenverhältnis). Die Abspaltung der Schutzgruppen gelang glatt unter Standardbedingungen, und man erhielt über **16** die Zwischenstufe **17**. Diese reagierte mit Ph_2SiH_2 in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ zum Zielmolekül **18**^[12] als einzig nachweisbarem Produkt (92% Ausbeute). Inter-