

Ebenso rufen entschirmende Effekte des jetzt „vollständigen“ π -Elektronensystems der Benzoleinheit in **4**, wie nach *Memorys* Gleichung^[7] leicht zu berechnen, Änderungen um ca. $\Delta\delta = 0.05$ hervor und sind damit vernachlässigbar. Wir gehen daher in **4** von einem paratropen Ringstrom aus. Dies würde die Tieffeldverschiebung der Signale ($\Delta\delta = 1$) der inneren Methylprotonen in **4** relativ zu **5** erklären, da die chemische Verschiebung der entsprechenden Protonen der bekannten^[8], geometrisch sehr ähnlichen paratropen [12]Annulene **8** bei $\delta = 2.58$ liegt. Zudem kann *Günthers* Q -Wert^[9] für die Benzoleinheit in **2** zu 0.99 und 1.02 berechnet werden. Diese unter dem Grenzwert von 1.04 liegenden Werte weisen somit eindeutig auf eine Paratropie (ein delokalisiertes $4n\pi$ -Elektronensystem) des Makrocyclus in **4** hin. Dies läßt sich mit einer Rückbindung des Eisens in die Annuleneinheit deuten, in der dem π -Elektronensystem formal zwei zusätzliche Elektronen zur Verfügung gestellt werden. Das resultierende 16π -Elektronensystem sollte paratrop sein. In der Tat sind die Ringprotonen der Benzoleinheit in **4** (H7–10), im Vergleich zum Benzol selbst abgeschirmt, was bei einem atropen (bindungsfixierten) Makrocyclus nicht zu erwarten gewesen wäre. Ebenso sind die ^1H – ^1H -Kopplungskonstanten der Benzoleinheit fast identisch und nicht stark alternierend. Dies wäre der Fall, wenn **4** eher ein 20π -Elektronensystem als das postulierte benzoanellierte 16π -Elektronensystem aufweisen würde. Die Tieffeldverschiebungen der inneren Methylgruppen in **4** sind im Vergleich zu einem zweifach reduzierten System^[10] jedoch relativ klein. Dies legt nahe, daß der Grad des Ladungsaustausches zwischen Metall und Ligand klein ist.

Während die Stabilität von Tricarbonylcyclobutadienen^[11] mit der von *Fenske*^[12] vorgeschlagenen Idee der Metalloaromatizität in Einklang ist, war die Abgabe von formal zwei Elektronen an ein $4n + 2\pi$ -Elektronensystem, die ein antiaromatisches Produkt liefert, für uns äußerst überraschend.

Experimentelles

Eine Mischung aus $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ [13] (262 mg, 0.72 mmol) und Benzodihydropyren **2** [14] (50 mg, 0.18 mmol) in Benzol (1 mL) wurde unter N_2 1 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether). Die dritte Fraktion enthielt den Komplex **4**. Ausbeute: 30 mg (40%) dunkelrote Kristalle. Fp = 156°C (Zers., aus Chloroform/Heptan); ^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3 , 25°C , Standard CHCl_3 ($\delta = 7.240$)): $\delta = 7.24$ (m, $J(7,8) = 7.5$ Hz, $J(7,9) = 1.5$ Hz, $J(7,10) = 0.3$ Hz, 1H; H-7), 6.92 und 6.93 (m, $J(8,9) = 7.4$ Hz, $J(8,10) = 1.2$ Hz, 2H; H-8,9), 6.77 (m, $J(9,10) = 7.6$ Hz, 1H; H-10), 5.96 (d, $J(11,12) = 5.8$ Hz, 1H; H-11), 5.90 (d, $J(5,4) = 9.4$ Hz, 1H; H-5), 5.85 (s, 1H; H-6), 5.43 (dd, $J(1,2) = 6.2(5)$ Hz, $J(2,3) = 4.4$ Hz, 1H; H-2), 5.38 (d, 1H; H-4), 5.30 (dd, $J(1,3) = 1.3$ Hz, 1H; H-3), 5.29 (d, 1H; H-12), 3.78 (dd, 1H; H-1), 2.00, 1.71 (s, 3H; jeweils CH_3); ^{13}C -NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.30$ (Carbonyl-C), 143.67, 140.96, 138.37, 134.26, 131.79 (Aryl-C, quartär), 130.84, 128.52, 127.97, 127.76, 127.40, 123.94, 122.52, 117.26, 112.23 (Aryl-C-H), 81.17 (Aryl-C, quartär, Fe komplexiert), 79.61, 77.49, 67.25 (Aryl-C-H, Fe komplexiert), 43.04, 42.80 (Brücken-C, quartär), 25.89, 25.16 (innere CH_3 -Gruppen); IR (KBr): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2040, 1960, 1345, 880, 820, 740, 600, 550$; UV/VIS (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} [\text{nm}] (\epsilon) = 348(8750)$; MS (70 eV): m/z 422 (M^+ , 20%), 394(35), 366(25), 323(100). Korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 19. Februar 1991 [Z 4454]

CAS-Registry-Nummern:
2, 66093-76-3; **4**, 134627-15-9.

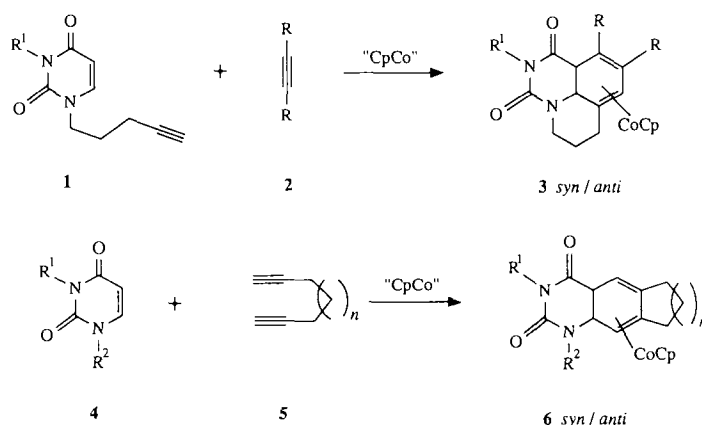
- [1] Y. Rubin, C. B. Knobler, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4966–4968.
- [2] H. Günther, W. Grimme, *Angew. Chem.* **78** (1966) 1063; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 1043–1044.
- [3] G. Hilken, T. Kinkel, M. Schwamborn, J. Lex, H. Schmickler, E. Vogel, *Angew. Chem.* **94** (1982) 790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 784.
- [4] R. H. Mitchell, P. Zhou, S. Venugopalan, T. W. Dingle, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7812–7813.
- [5] R. H. Mitchell, *Adv. Theor. Interesting Mol.* **1** (1989) 135–199.

- [6] R. H. Mitchell, S. Venugopalan, P. Zhou, T. W. Dingle, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5281–5284.
- [7] J. D. Memory, *J. Magn. Reson.* **73** (1977) 241–244.
- [8] H. Kohnz, B. Dull, K. Müllen, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 1343–1345.
- [9] D. Cremer, H. Günther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **763** (1972) 87–108.
- [10] R. H. Mitchell, C. E. Klopfenstein, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 4931–4932; K. Müllen, T. Meul, P. Schade, H. Schmickler, E. Vogel, *ibid.* **109** (1987) 4992–5003.
- [11] G. F. Emerson, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 131–133.
- [12] B. E. Bursten, R. F. Fenske, *Inorg. Chem.* **18** (1979) 1760–1765.
- [13] R. B. King: *Organometallic Syntheses, Vol. 1*, Academic Press, New York 1965, S. 93–94.
- [14] R. H. Mitchell, P. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **37** (1990) 5277–5280.

Chemo- und stereoselektive Cobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen mit Uracil-Derivaten: Ein neuer Syntheseweg zu modifizierten Nucleosiden**

Von Roland Boese, Jean Rodriguez und K. Peter C. Vollhardt*

Uracil kommt als Baustein in einer Reihe biologisch wichtiger Moleküle vor, nicht zuletzt auch in den Nucleinsäuren. Seine selektive Modifikation ist deshalb eine Herausforderung, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung neuer Wirkstoffe, besonders für die Krebstherapie und die Behandlung viraler Infektionen (wie Herpes-Infektion oder AIDS)^[1]. Bisher spielte die 5,6-Doppelbindung als Ansatzpunkt zur Modifizierung der Uracil-Einheit eine eher untergeordnete Rolle^[2]. Wir berichten hier, daß $[\text{CpCoL}_2]$ ($\text{L} = \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_4$)^[3] die [2+2+2]-Cycloaddition von Uracilen (über die 5,6-Doppelbindung) mit Alkinen ermöglicht, wobei neue kondensierte 5,6-Dihydropyrimidin-2,4-dion-Komplexe entstehen, in den meisten Fällen mit einer bemerkenswerten Chemo- und Stereoselektivität (Schema 1, Tabelle 1)^[4].



Schema 1. Die Bezeichnungen *syn* und *anti* kennzeichnen die Position des Cobaltatoms relativ zu den tertiären Wasserstoffatomen des Cyclohexadienringes.

[*] Prof. Dr. K. P. C. Vollhardt, Dr. J. Rodriguez
Department of Chemistry
University of California at Berkeley
and
The Chemical Sciences Division
Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, CA 94720 (USA)
Dr. R. Boese
Institut für Anorganische Chemie der Universität-Gesamthochschule
Universitätsstraße 5 7, W-4300 Essen 1

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 22479) gefördert. J. R. dankt für ein Postdoc-Stipendium vom Fonds de Bourse de Recherche Scientifique et Technique de l'OTAN (1987/1988).

Die Ausgangsverbindungen **1** und **4** wurden in hoher Ausbeute nach bekannten Methoden gewonnen^[5]. Die Ergebnisse in Tabelle 1 bedürfen einiger Kommentare:

Tabelle 1. Ergebnisse der CpCo-vermittelten Cyclisierungen von **1** und **4** mit 2 bzw. **5** [4] a).

Uracilderivate 1/4	cocyclisierendes Alkin	Produkte (Ausb. [%]) [b]
1a R ¹ = C ₆ H ₅ CO 1a	2a R = Si(CH ₃) ₃ 2b R = COOCH ₃	3a (28) [<i>anti:syn</i> = 5] 3b (61) [<i>anti</i>]
1b R ¹ = H	2a 2b	3c (35) [<i>anti:syn</i> = 10] 3d (73) [<i>anti</i>]
4a R ¹ = R ² = CH ₃	5a (n = 1) 5b (n = 2) 5c (n = 3)	6a (53) [<i>syn</i>] 6b (57) [<i>syn</i>] 6c (22) [<i>syn</i>]
4b R ¹ = CH ₃ R ² = CH ₃ O 	5b	6d (71) [7.5:4:1:1]
4c R ¹ = CH ₃ R ² = CH ₃ O 	5b	6e (94) [45:4:1:1]
4d R ¹ = H R ² =	5b	6f (37) [1:1:1:1]

[a] Reaktionsbedingungen: **3**: Zu **1** (1 Äquiv.) und **2a** oder **2b** (5 Äquiv.) in THF wurde bei Raumtemperatur unter N₂ innerhalb 17–21 h [CpCo(CO)₂] (1.5–1.8 Äquiv., in THF gelöst), zugespritzt; während dieser Zeit wurde mit einer Projektorlampe (Sylvania ELH, 300 W) bestrahlt. **6a–d**: Unter Bestrahlung wurde zu **4a** (1 Äquiv.) in kochendem Toluol (bei **4b** in Xylol) unter N₂ innerhalb von 18–22 h ein Gemisch aus **5** (2 Äquiv.) und [CpCo(CO)₂] (2 Äquiv., in Toluol gelöst) gespritzt. **6e,f**: Unter Bestrahlung wurden zu **4** (1 Äquiv.) in kochendem THF unter Argon gleichzeitig **5b** (2 Äquiv.) und [CpCo(CH₂CH₃)] (in THF gelöst) gespritzt (aus zwei Spritzen). [b] Die Diastereomerenverhältnisse sind in eckigen Klammern angegeben; sie wurden ¹H-NMR-spektroskopisch an den Rohprodukten nach Flash-Chromatographie an SiO₂ vor der weiteren chromatographischen Reinigung bestimmt.

1) Obwohl keine systematische Optimierung betrieben wurde, zeigte sich, daß die Effizienz der Cyclisierung, wie bei analogen Fällen schon früher bemerkt^[6], stark von den Reaktionsbedingungen abhängt. Daß die Ausbeute an **6a–c** relativ gering ist, beruht auf einem geringen Umsatz; basierend auf umgesetztem **4** betragen die Ausbeuten 96, 89 bzw. 94%. Ein einfacher Wechsel des Lösungsmittels zu kochendem Xylol erhöht die Ausbeute an isoliertem **6b** auf 76%.

2) Die Reaktion ist bemerkenswert chemoselektiv. Besonders interessant ist die Synthese von **6**, bei der die Heterocyclen-Doppelbindung strikt intermolekular reagiert. Die analoge Umsetzung gelang nicht mit Indol-, Pyrrol- oder Imidazolderivaten^[6].

3) Wie erwartet^[6], fallen die Produkte **3** überwiegend in *anti*-Konfiguration an. Interessanterweise werden aber bei **6a–c** ausschließlich die *syn*-Isomere gebildet.

4) Am vielversprechendsten für die weitere Forschung ist die Cocyclisierung der enantiomerenreinen Nucleosid-Modellverbindungen **4b–d**, die als chirale Auxiliare Zuckersubstituenten haben. Ihre potentielle Nützlichkeit zeigt sich an der hoch diastereoselektiven Bildung von **6e**.

5) Wie bereits früher diskutiert^[3,6], ist die Position des Cobaltatoms relativ zu den tertiären Wasserstoffatomen der Cyclohexadien-Einheit leicht durch Ausnutzung der ausge-

prägten magnetischen Anisotropie des Metallatoms zu bestimmen. Den Hauptdiastereomeren **6d** und **6e** wurde eine *syn*-Konfiguration zugeordnet. Um diese Zuordnungen zu erhärten und um vielleicht einige Rückschlüsse mit Blick auf die Selektivität der Addition von **4c** an **5b** zu erhalten, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **6e** (Hauptisomer) ausgeführt (Abb. 1)^[7].

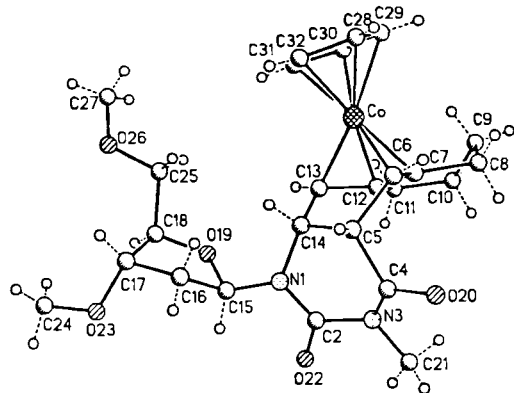


Abb. 1. Struktur von **6e** (Hauptisomer) im Kristall (SHELXTL). Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Co–C6 2.014(3), Co–C7 1.960(3), Co–C12 1.991(3), Co–C13 2.001(3), Co–Cp 1.675, N1–C2 1.357(3), N1–C14 1.476(3), C2–N3 1.405(3), N3–C4 1.401(4), C4–C5 1.506(4), C5–C6 1.529(4), C5–C14 1.527(4), C6–C7 1.428(4), C7–C12 1.410(4), C12–C13 1.439(4), C13–C14 1.530(4); C6–C7–C12–C13 5.3, C6–C5–C14–C13 25.9, C4–C5–C14–N1 34.5.

Obwohl es vielleicht zu früh für Spekulationen über die Herkunft der Diastereoselektivität bei der Bildung von **6e** und deren Fehlen bei der Bildung von **6d** und **6f** ist, sei doch vermutet, daß die Konformation des Zuckersubstituenten in den Ausgangsverbindungen entscheidend ist^[9].

6) Wie schon früher bemerkt^[3,6], können die [CpCo(dien)]-Komplexe oxidativ abgebaut werden, wobei neue Heterocyclen entstehen (z. B. CpCo-freies **6b**: CuCl₂ (4 Äquiv.), Et₃N (12 Äquiv.), THF/H₂O, 0 °C, 2 min, 91%)^[4].

Eine Ausdehnung dieser Methode auf Basen anderer Nucleinsäuren und auf Nucleinsäuren selbst ist ohne Frage der nächste Schritt.

Eingegangen am 22. März 1991 [Z 4527]

- a) Ausgewählte Literatur: D. M. Coe, P. L. Myers, D. M. Parry, S. M. Roberts, R. Storer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 151; b) K. Hirota, H. Sajiki, Y. Maki, H. Inoue, T. Ueda, *ibid.* 1989, 1659; c) R. W. Armstrong, S. Gupta, F. Whelihan, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2057; d) N. Bischofsberger, *ibid.* 30 (1989) 1621; e) J. C. Martin (Hrsg.): *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents* (ACS Symp. Ser. 401) Am. Chem. Soc., Washington, DC, USA 1989.
- a) D. J. Brown in A. R. Katritzky, C. W. Reese (Hrsg.): *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, New York 1984, S. 57; b) S. T. Reid, *Adv. Heterocycl. Chem.* 30 (1980) 239.
- K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 96 (1984) 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 539.
- Alle neuen Verbindungen ergaben befriedigende analytische und/oder spektroskopische Daten. Zum Beispiel: **3d**: orange-rote Kristalle, Fp = 210 °C (Zers.); IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ = 3390, 2950, 1710, 1485, 1450, 1430, 1265 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (m, 4H), 2.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.90 (s, 5H), 5.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 23.9, 34.2, 43.6, 45.9, 52.1, 52.8, 55.0, 61.2, 72.3, 78.2, 78.9, 83.5, 151.6, 168.5, 170.9, 172.2; MS (70 eV): *m/z* 445 (M⁺, 6%), 444 (28), 442 (2), 383 (2), 378 (4), 318 (42), 288 (34), 287 (100). CpCo-freies **6b**: farblose Kristalle, Fp = 112–114 °C; IR (C₆H₆): $\bar{\nu}$ = 2940, 2860, 1715, 1675, 1480, 1415, 1280, 1100 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 1.16 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 5.83 (br.d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 24.4, 27.7, 30.8, 30.9, 33.5, 39.7, 52.9, 117.7, 118.4, 136.2, 138.3, 153.2, 170.0; MS (70 eV): *m/z* 247 (M⁺, 18%), 246 (100), 245 (95), 217 (40), 104 (76), 91 (69). **6e** (Hauptisomer): gelbe

- Kristalle, $F_p = 156-158^\circ\text{C}$; IR (C_6H_6): $\bar{\nu} = 3090, 3035, 2980, 2930, 2820, 1705, 1670, 1460, 1355, 1285, 1205, 1200, 1130, 1110, 1100, 1060\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.67$ (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 2.03 (m, 5 H), 2.24 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.69 (dd, $J = 10, 5.7\text{ Hz}$, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.03 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.92 (dt, $J = 6.1, 3.2\text{ Hz}$, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 4.71 (s, 5 H), 5.89 (dd, $J = 8.3, 6.1\text{ Hz}$, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 23.5, 23.7, 27.6, 28.8, 29.2, 35.2, 39.8, 44.5, 52.5, 53.5, 56.5, 58.9, 73.6, 81.1, 81.7, 82.3, 87.0, 92.2, 95.0, 151.7, 171.8$; MS (70 eV): m/z 501 (M^+ , 4%), 500 (15), 356 (15), 354 (20), 256 (9), 159 (33), 124 (25), 113 (35), 87 (20), 45 (100).
- [5] a) K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 681; b) R. W. Chambers, *Biochemistry* 4 (1965) 219; c) R. B. Baker, G. B. Chheda, *J. Pharm. Sci.* 54 (1965) 25; d) E. Wittenburg, *Chem. Ber.* 99 (1966) 2380; e) J. Žemlička, J. Smrt, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 29 (1964) 635; f) I. Ciucano, F. Kerek, *Carbohydr. Res.* 131 (1984) 209.
- [6] K. P. C. Vollhardt, *Lect. Heterocycl. Chem.* 9 (1987) 59.
- [7] Kristallabmessungen: $0.36 \times 0.26 \times 0.25\text{ mm}^3$, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, $a = 8.913(1)$, $b = 11.269(1)$, $c = 23.791(3)\text{ Å}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 2389.7(5)\text{ Å}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 1.391\text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.75\text{ mm}^{-1}$, Nicolet-R3m/V-Diffraktometer mit MoK_α -Strahlung bei 125 K; 4240 Reflexe gesammelt, davon 3856 beobachtet [$F_0 \geq 4\sigma(F)$], die Lösung erfolgte mit direkten Methoden und die Verfeinerung wurde im Vollmatrix-kleinste Quadrate-Verfahren mit 324 Parametern durchgeführt. Die Wasserstoffatome wurden mit gemeinsamen, isotropen U -Werten für jede starre Gruppe gerechnet, für alle anderen Atome (mit Ausnahme von O26 und O26A, die fehlgeordnet waren und mit Besetzungsfaktoren von 0.5 gerechnet wurden) erfolgte die Verfeinerung mit anisotropen U -Faktoren. Endverfeinerung: $\eta = 1.033(23)$ [8], $R = 0.035$, $R_w = 0.033$, $w^{-1} = [\sigma^2(F_0) + 1.5 \times 10^{-4} F_0^2]$, Maximum der Restelektronendichte: 0.43 e Å^{-3} . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftliche-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-320197, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [8] D. Rogers, *Acta Crystallogr. Sect. A* 37 (1981) 734.
- [9] Beispiele: J. H. Prestegard, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 2843; M. P. Schweizer, J. T. Witkowski, R. K. Robins, *ibid.* 93 (1971) 277; H. Dugas, B. J. Blackburn, R. K. Robins, R. Deslauriers, I. C. P. Smith, *ibid.* 93 (1971) 3468; T. C. Thurber, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.* 9 (1972) 629; M. P. Schweizer, E. B. Banta, J. T. Witkowski, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3770; G. I. Birnbaum, G. A. Gentry, *ibid.* 105 (1983) 5398; G. W. M. Visser, R. E. Herder, P. Noordhuis, O. Zwaagstra, J. D. M. Herscheid, F. J. J. de Kanter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2547; P. C. Kline, A. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7373.

Endiin-Verbindungen mit säure-, base- und lichtempfindlichen Triggergruppen; chemische Simulierung der Dynemicin-A-Reaktionskaskade**

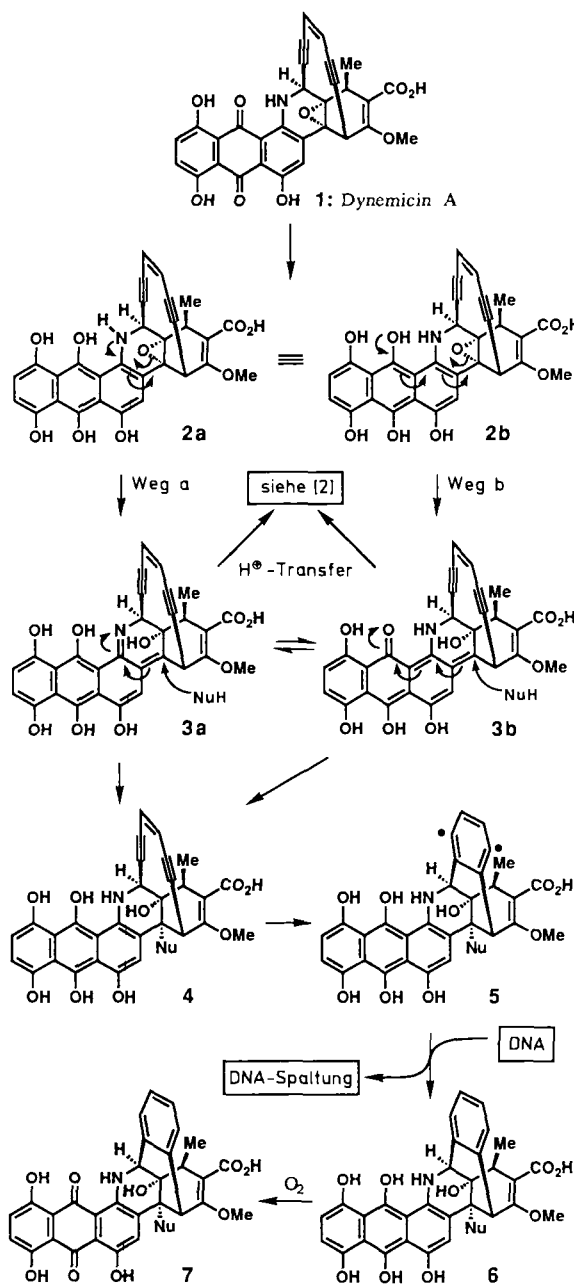
Von K. C. Nicolaou*, W.-M. Dai, S. V. Wendeborn, A. L. Smith, Y. Torisawa, P. Maligres und C.-K. Hwang

Die kürzlich gelungene Isolierung des neuartigen Antitumor-Wirkstoffs Dynemicin A **1**^[1] und die für dessen Wirkungsweise angenommene Reaktionskaskade (Schema 1)^[2] riefen sofort einige Arbeitsgruppen auf den Plan^[3]. Wir berichten hier a) über Design, Synthese und Chemie einer Reihe von Modellsystemen mit säure-, base- und lichtempfindlichen Triggergruppen, b) über die chemische Simulierung der Dynemicin-A-Kaskade und c) über die Beobachtung einer Anzahl labiler Zwischenprodukte der Reaktionskaskade.

[*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. W.-M. Dai, S. V. Wendeborn, Dr. A. L. Smith, Dr. Y. Torisawa, P. Maligres, Dr. C.-K. Hwang
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 92037 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA) und von der National Science Foundation (USA) gefördert. A. L. S. dankt dem britischen Science and Engineering Research Council für ein NATO-Stipendium.

Der angenommene Wirkungsmechanismus des Dynemicins A **1** weist folgende Reaktionsschritte auf (Schema 1)^[1, 2]: Intercalierung, Bioreduktion, Epoxid-Öffnung, Abfangen des dabei entstehenden Zwischenprodukts mit Nucleophilen und elektrocyclische Aromatisierung^[4] zu Benzol-Diradikalen, die dann die DNA schädigen. Offen



Schema 1. Vorschlag für den Wirkungsmechanismus des Dynemicins A **1**.

sind Fragen nach der Bedeutung der beiden Szenarien, die von **2a** \equiv **2b** ausgehen, nach der Existenz und der Lebensdauer der Zwischenprodukte, nach dem Zeitpunkt der Bioreduktion in Relation zur Intercalierung und nach der Art der beteiligten Nucleophile. Von besonderem Interesse sind Verbindungen mit freien Amino- und Hydroxygruppen am aromatischen Teil des Moleküls in strategisch günstiger Position zum Epoxid, so daß Chinon- oder Iminchinonmethid-Spezies entsprechend den Strukturen **3b** bzw. **3a** (Schema 1) entstehen können.

Als Vorstufe für die einfache Endiin-Verbindung **12** wurde **10** aus der kürzlich beschriebenen Verbindung **8**^[3a, b]